الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة المنارة

كلية الصيدلة

علاج السرطان باستخدام اللقاحات
Cancer treatment by vaccines

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبة

ربى علي ميهوب

بإشراف

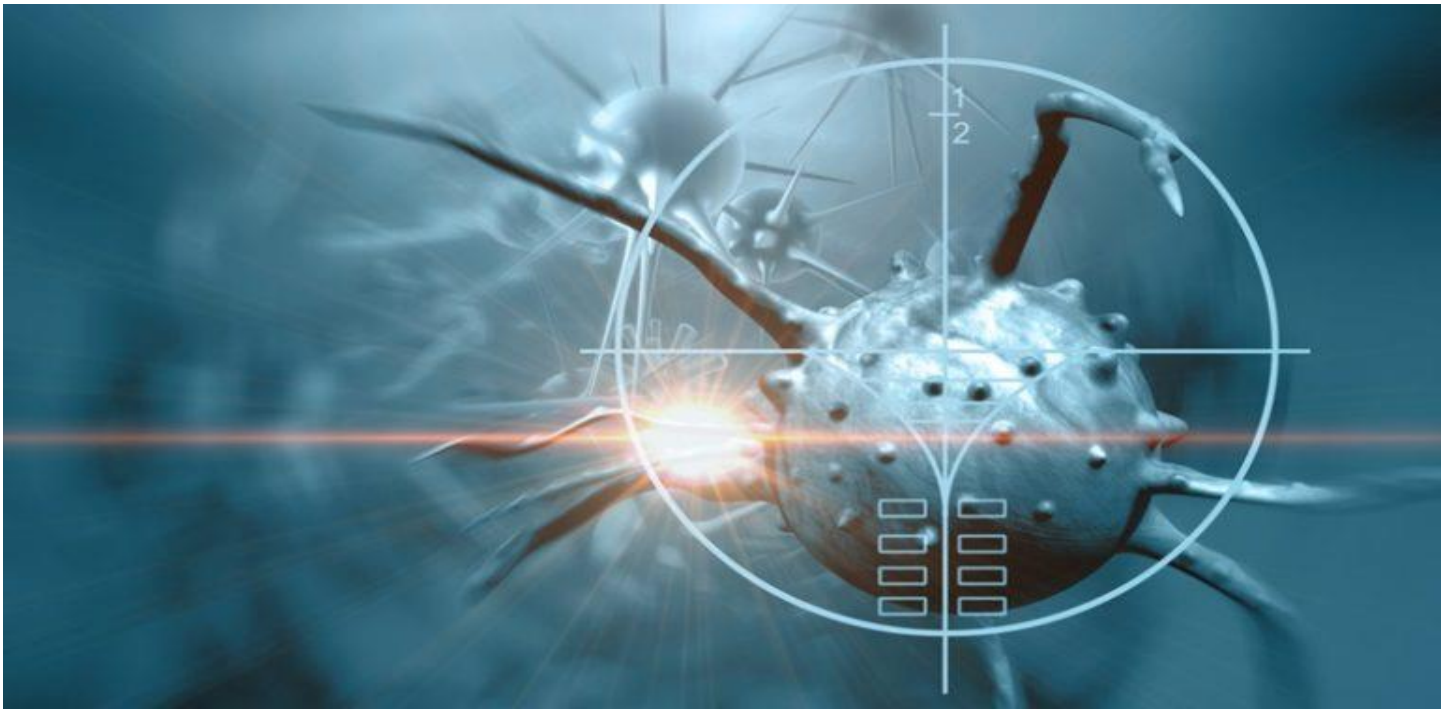
أ.د. زهير الشهابي

د. اسامة العنان

العام الدراسي 2020-2021

علاج السرطان باستخدام اللقاحات

Cancer treatment by vaccines



الأهداء

هو ذلك الذي تطلب منه نجمة فيعود حاملاً السماء القدوة والحب والأمان

أبي الغالي

وجودها حياة دعوتها نجاة أمني وأماني ومأمني

أمي الغالية

إلى من هي في الحياة حياة ضحكة وأمل

نانا

سندي العظيم قوتي وضلعي الثابت الذي لا يميل

حسن وصبحي وبركات

الاخت شيء مختلف تشعر وكأن الله اعطاك روح أخرى في الدنيا

زينة لينا علا

الأصدقاء بساط من الأمل وحب وضحكات لساعات وأيام

هيا عبير ريمي لين دودي لين علا

هو الذي لم يبخل علينا لا بعلمه ولا بوقته فكان لعلمه وتوجيهاته الأثر الأكبر فكان مثالاً يحتزى به

عميد كلية الصيدلة الدكتور محمد هارون

بعد رحلة بحث وجهد واجتهاد تكللت بأنجاز هذا البحث نحمد الله عز وجل على نعمه التي اتم بها علينا كما لا يسعنا إلا أن نقدم بجزيل الشكر والامتنان العظيم والتقدير العميق إلى الأستاذ الدكتور زهير الشهابي

الذي اشعل شمعة في دروب عملنا وإلى من وقف على المنابر واعطى من حصيلة فكره لينيلا دروبنا

الدكتور اسامه العنان

واتوجه بالشكر إلى الكادر التدريسي والإداري في كلية الصيدلة جامعة المنارة

الصيدلانية ربى علي ميهوب

الفهرس

- تعريف السرطان 1
- التغيُّرات قد يؤدّي إلى تطوُّر الخليَّة إلى خليَّة سرطانية 1
- أسباب حدوث السرطان 2
- السمة الأساسية لخلايا الورم 4
- الاختلافات الرئيسية بين الخلايا الطبيعية والورم 5
- وبائيات مرض السرطان 6
- علاج مرض السرطان 7
- طرق علاج مرض السرطان 7
- لمحة تاريخية عن لقاحات السرطان 10
- العلاج المناعي للسرطان 12
- كيف نستخدم الخلايا المناعية بجسدك كي نحارب ونستهدف الخلايا السرطانية 12
- تحديات رئيسية تواجه تطوير لقاحات علاجية للسرطان 14
- مستضدات لقاح السرطان 16
- المستضدات المرتبطة بالورم 16
- المستضد الخيمري 18
- المستضدات الفيروسية الورمية 18
- المستضدات المستحدثة Neoantigens: 19
- –نواقل اللقاحات 20
- انواع لقاحات السرطان 21
- اللقاحات الخلوية 21
- اللقاحات الخلوية 22
- لقاحات الببتيد 24

لقاحات النواقل الفيروسية 25
لقاحات DNA 26
لقاح mRNA 28
الخلاصة ووجهات النظر المستقبلية 32
ملاحظات ختامية 33
المراجع 34

الملخص

الخلفية: يشير مصطلح لقاح السرطان إلى لقاح يعمل على منع حالات الإصابة بفيروسات مسببة للسرطان أو يعالج حالات سرطان حالية أو يمنع تطور السرطان لدى أفراد معينين معرضين للإصابة به بدرجة كبيرة. (واللقاحات التي تعالج حالات السرطان الحالية تعرف باسم لقاحات السرطان العلاجية.)

تحدث بعض أنواع السرطان, مثل سرطان عنق الرحم وبعض أنواع سرطان الكبد الناتجة عن سرطانة الخلايا الكبدية بسبب الفيروسات، وستعمل اللقاحات التقليدية المضادة لهذه الفيروسات مثل لقاح فيروس الورم الحليمي البشري وكذلك فيروس التهاب الكبد الوبائي على منع الإصابة بأنواع السرطان هذه.

وهناك بعض السرطانات الأخرى ناتجة إلى حد ما عن حالات العدوى البكتيرية (على سبيل المثال سرطان المعدة والجرثومة الملوية البوابية)

ولم تتم حاليًا مناقشة اللقاحات التقليدية المضادة للبكتيريا المسببة للسرطان.

ظل العلماء يحاولون تطوير لقاحات مضادة لأنواع السرطان الحالية. ويعتقد بعض الباحثين أن الخلايا السرطانية تنشأ بصفة دورية ويتم تدميرها بواسطة النظام المناعي الصحي;وأن السرطان يتكون عندما يفشل النظام المناعي في تدميرها.

نهدف من هذه المراجعة إلى القاء الضوء على العلاج المناعي للسرطان عن طريق اللقاحات.

Abstract:

Background: The term cancer vaccine refers to a vaccine that prevents infection with cancer-causing viruses, treats existing cancers, or prevents the development of cancer in specific individuals who are at high risk. (The vaccines that treat current cancers are known as therapeutic cancer vaccines.)

Some types of cancer, such as cervical cancer and some types of liver cancer due to hepatocellular carcinoma, are caused by viruses, and traditional vaccines against these viruses such as HPV and hepatitis C will prevent these types of cancer.

Some other cancers are to some extent caused by bacterial infections (eg stomach cancer and H. pylori)

Conventional vaccines against cancer-causing bacteria are not currently discussed.

Scientists have been trying to develop vaccines against current cancers. Some researchers believe that cancer cells arise periodically and are destroyed by the healthy immune system; and that cancer forms when the immune system fails to destroy them.

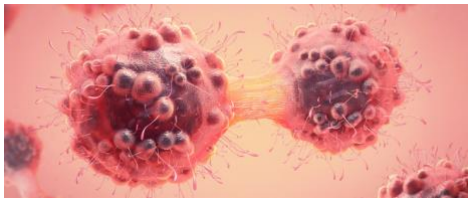
The aim of this review is to shed the light on the immunotherapy of cancer with vaccines.

جدول الإختصارات

جدول الاختصارات الاختصار	
FDA	إدارة الغذاء والدواء
T-CAR	الخلايا التائية
TAAS	المستضدات المرتبطة بالورم
TSAs	المستضدات النوعية بالورم
HPV	فيروس الورم الحليمي البشري
CPIs	مثبطات نقاط التفتيش
PSA	المستضد النوعي للبروستات
TCD8	خلايا نوعية للمستضد
TIL	الخلايا التائية المتسللة للمرض
HCC	سرطان الخلايا الكبدية
CIN	سرطان عنق الرحم
DC	الخلايا المتغصنة
MHC	التوافق النسيجي الرئيسي
GM-CSF	للعامل المحرض للحبيبات
mCRRS	سرطان البروستات النقيلي المقاوم للاخصاء
Cd4	خلايا تائية مساعدة
TLR	مستقبلات شبيه بالتول
PRRS	مستقبلات التعرف على الانماط
ChAd68	النمط المصلي
NLS	اشارة توطين نووية
TA	نواقل بلازميد
HER2	سرطان الثدي
PEG	ايتيلين غليكول مثبت بالدسم

المقدمة

-تعريف السرطان



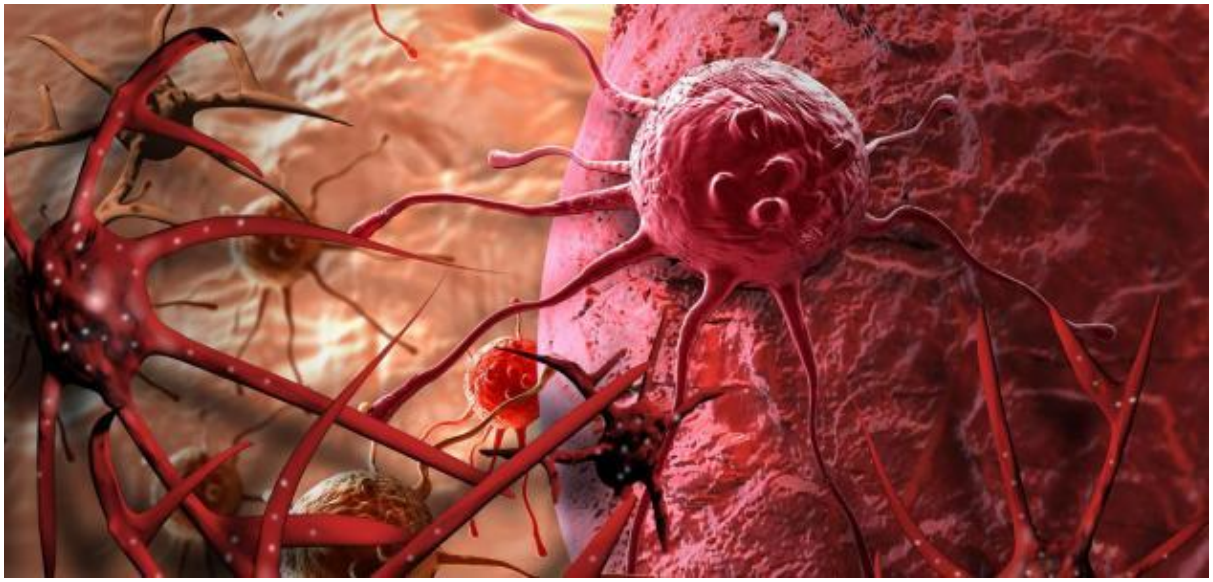
يعرف السرطان على أنَّه نموٌّ غير طبيعي للخلايا، إذ تتمثَّل الخلايا السرطانيَّة (Cancer cells) بالشكل غير الطبيعي والاضطراب الوظيفي، والنموِّ السريع مقارنة بالخلايا الطبيعيَّة في الجسم، كما يمكن لهذه الخلايا الانتقال إلى أجزاء أخرى من الجسم، وتشكيل الأورام (Tumors)؛ وهي عبارة عن تجمُّع غير طبيعي للخلايا لا يستطيع الجسم التحكُّم في معدَّلات انقسامها ونموِّها، وتنقسم الأورام إلى أورام خبيثة أو سرطانيَّة (Malignant Tumour)، وأورام حميدة (Benign Tumor)، وتتَّصف الأورام الخبيثة بسرعة نموِّها، وقدرتها على الانتشار إلى أنحاء مختلفة من الجسم، والانتقال إلى الأنسجة المجاورة للورم وتدميرها، بينما ينحصر نموُّ الأورام الحميدة في منطقة محدَّدة من الجسم، وضمن معدَّل نموٍّ منخفض.

تغيرات الخلايا الطبيعية غير السرطانية قبل التوسُّع في تفسير الخلايا السرطانيَّة تجدر الإشارة إلى إمكانيَّة حدوث بعض التغيُّرات غير الطبيعيَّة في خلايا الجسم، والتي لا تُصنَّف ضمن الخلايا السرطانيَّة، إلا أنَّ بعض هذه التغيُّرات قد يؤدِّي إلى تطوُّر الخليَّة إلى خليَّة سرطانيَّة في حال عدم الخضوع للعلاج المناسب، وفي ما يأتي بيان لبعض هذه التغيُّرات:

فرط التنسُّج: يُعبِّر فرط التنسُّج (Hyperplasia) عن ارتفاع معدَّل التكاثر أو الانقسام الخلوي عن النسبة الطبيعيَّة للخلايا، مما يؤدِّي إلى تراكمها، ومن الجدير بالذكر أنَّ الأنسجة المتأثِّرة بحالة فرط التنسُّج لا تُظهر أيَّة علامات غير طبيعيَّة عند الكشف عنها باستخدام المجهر، ويوجد عدد من المشاكل الصحيَّة والعوامل التي قد تؤدِّي إلى فرط التنسُّج مثل التهيُّج المزمن في أحد الأنسجة.

خلل التنسُّج: يتشابه خلل التنسُّج (Dysplasia) مع فرط التنسُّج، إلا أنَّ شكل الخلايا والأنسجة يبدو غير طبيعي عند الكشف عنها باستخدام المجهر في هذه الحالة، كما تُعدُّ مشكلة خلل التنسُّج أكثر خطورة مما يستدعي الحاجة للمراقبة والخضوع للعلاج في بعض الحالات، إذ إنَّ فرصة تحوُّل هذه الخلايا إلى خلايا سرطانيَّة ترتفع كلَّما زاد تشوُّه هذه الخلايا والأنسجة عند الكشف عنها، ومن الأمثلة على خلل التنسُّج الشامة أو الوحمة ذات الشكل غير الطبيعي والمعروفة بوحمة خلل التنسُّج (Dysplastic nevus)، والتي في بعض الحالات النادرة قد تتحوَّل إلى ورم ميلانيني أو سرطان الخلايا الصبغيَّة (Melanoma).

السرطان الخبيث: على الرغم من أنَّ مصطلح السرطان الخبيث (Carcinoma in situ) يبدو وكأنَّه يُعبِّر عن أحد أنواع السرطان إلا أنَّ هذا النوع من اضطراب الخلايا لا يُعدُّ من أنواع السرطان على الرغم من خطورته الشديدة، إذ لا تمتلك هذه الخلايا القدرة على الانتقال إلى الأنسجة المجاورة ولكن في بعض الحالات قد تتطوَّر إلى خلايا سرطانيَّة، لذلك يتم علاج معظم حالات السرطان الخبيث لمنع تطوُّرها



-أسباب حدوث السرطان

لا يمكن تحديد سبب رئيسي للإصابة بمرض السرطان وإنَّما يعتقد العلماء بوجود عدَّة عوامل مختلفة قد تُسبِّب الإصابة بالسرطان، مثل العوامل البيئيَّة والوراثيَّة، والصفات البنيويَّة الفريدة للشخص، أما بالنسبة لآليَّة تحوُّل الخليَّة إلى خليَّة سرطانيَّة فيعتقد العلماء أنَّ هذا التحوُّل يحدث نتيجة اجتماع عدَّة طفرات جينيَّة في المادة الوراثيَّة للخليَّة، خصوصاً الطفرات التي تؤثِّر في الجزء المسؤول عن توجيه الخليَّة للنموِّ والانقسام، إذ إنَّ أيَّ خطأ في التعليمات التي توقف الخلية عن أداء وظيفتها الطبيعيَّة قد يسمح للخليَّة بالتحوُّل إلى خليَّة سرطانيَّة، وتوجد العديد من الأسباب المختلفة التي قد تؤدِّي إلى حدوث هذه الطفرات، ويمكن تقسيم الطفرات الجينيَّة إلى طفرات تحدث قبل الولادة تتم وراثتها من الوالدين وتكون مسؤولة عن نسبة بسيطة فقط من حالات الإصابة بمرض السرطان، وطفرات جينيَّة مكتسبة تحدث بعد الولادة وتكون مسؤولة عن نسبة أكبر من حالات الإصابة بمرض السرطان، وقد تحدث هذه الطفرات لأسباب عديدة مثل التعرُّض لبعض العناصر الكيميائيَّة، والأشعّة، والفيروسات، والتدخين، واتباع نمط حياة غير صحِّي لا تتم فيه ممارسة التمارين الرياضيَّة، ومعاناة الشخص من السُّمنة، بالإضافة إلى بعض الاضطرابات الهرمونيَّة والالتهابات المزمنة، وهنا تجدر الإشارة إلى أنَّ خلايا الجسم المختلفة تمتلك آليَّة دفاعيَّة تحميها من هذه الطفرات والاضطرابات التي تصيب المادة الوراثيَّة، إلا أنَّه في بعض الحالات النادرة قد لا تتنبَّه الخلايا

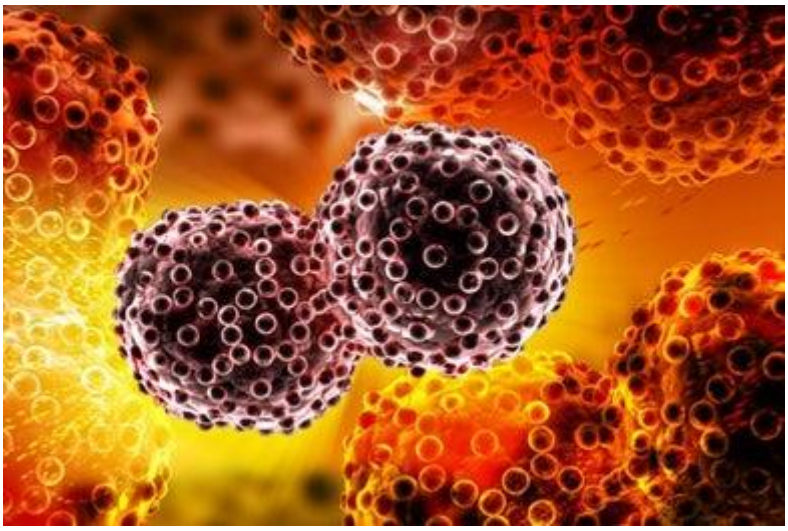
إلى هذه الاضطرابات مما يؤدّي إلى تحوُّلها إلى خلايا سرطانيَّة، وفي ما يأتي بيان لبعض التأثيرات الشائعة التي قد تحدث في الخليَّة نتيجة التعرُّض للطفرات الجينيَّة:

فرط النمو: قد تُسبِّب بعض الطفرات الجينيَّة فقد الخليَّة لقدرتها على تنظيم عمليَّة النموِّ والانقسام، مما يؤدّي إلى فرط الانقسام والنموِّ وتكوُّن خلايا جديدة تحمل نفس هذه الطفرة الجينيَّة.

فقدان القدرة على تثبيط نموِّ الخليَّة: تؤثِّر بعض الطفرات الجينيَّة في الجينات الكابتة للتسرطن (tumor suppressor genes)، وهو الجين المسؤول عن تثبيط نموِّ وانقسام الخليَّة عند وصولها للحدِّ الطبيعي، وهذا بدوره يؤدّي إلى فقدان السيطرة على نموِّ وانقسام الخليَّة عند وصولها للحدِّ الطبيعي، وهو ما يحدث في الخليَّة السرطانيَّة مما يؤدّي إلى انتشار السرطان، أما في الحالات الطبيعيَّة يكون نموُّ الخلايا وانقسامها ضمن نسبة محدَّدة لكي لا يطغى نوع من الخلايا على الخلايا الأخرى في الجسم.

اضطراب عمليَّة إصلاح المادة الوراثيَّة: تكون وظيفة بعض الجينات بشكل خاص إصلاح الاضطرابات في المادة الوراثيَّة للخليَّة، وفي حال حدوث طفرات في هذه الجينات فقد تتوقَّف عمليَّة الإصلاح مما يؤدّي إلى زيادة الأخطاء في المادة الوراثيَّة للخليَّة وارتفاع خطر تحوُّلها إلى خليَّة سرطانيَّة.

ومن الجدير بالذكر أنَّ الخليَّة لا تتحوَّل في العادة إلى خليَّة سرطانيَّة إلا عند إصابتها بعدَّة طفرات جينيَّة، ولم يتمكَّن العلماء من تحديد عدد هذه الطفرات الجينيَّة حتى الآن، ويُعتقد أنَّ عدد الطفرات التي تُسبِّب السرطان تعتمد على نوع السرطان، وعلى الرغم من أنَّ بعض الطفرات الموروثة قد تزيد من خطر الإصابة بالسرطان إلا أنَّ هذه الطفرات لا تعني بالضرورة إصابة الشخص بالسرطان، وإنَّما قد يحتاج هذا الشخص في هذه الحالة إلى عدد أقل من الطفرات الجينيَّة المكتسبة لتحوُّل الخليَّة إلى خليَّة سرطانيَّة .



-السمة الأساسية لخلايا الورم

هي قدرتها على البقاء على قيد الحياة بعد فترة حياتها الطبيعية والحفاظ على الانتشار المزمن. يعتبر الافتقار إلى التحكم في النمو الطبيعي عاملاً في كل من نشأة الورم المبكر والورم الخبيث. من أجل النمو بشكل أسي يجب على الخلايا السرطانية الالتفاف على المسارات التي تتحكم سلباً في تكاثر الخلايا عن طريق التهرب من مثبطات النمو ومقاومة موت الخلوي المبرمج. يعد التهرب المبرمج من الخائص المميزة للسرطان ويبدو أنه يلعب دوراً رئيسياً في إحداث مقاومة لكل من العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي.

يعتبر تشكل الأوعية الدموية الورمية وهي عملية نمو وتكوين أوعية دموية جديدة) أيضاً سمة مرضية أساسية للسرطان. لتكون قادرة على تعزيز تشكل أوعية دموية جديدة يجب أن تكتسب الخلايا السرطانية نمطاً ظاهرياً وعائياً.

إن تولد الأوعية أمر بالغ الأهمية لنمو وانتشار الخلايا السرطانية، ويحدث في المراحل المبكرة من تطور الورم. نظراً لسرعات الانتشار العالية غالباً ما توصف الأوعية الدموية للورم بأنها غير طبيعية من الناحية الهيكلية والوظيفية.

على أية حال فهي وظيفية بما يكفي لتوفير المغذيات والأكسجين للأورام النامية ودعم انتشار الخلايا السرطانية والانتشار.

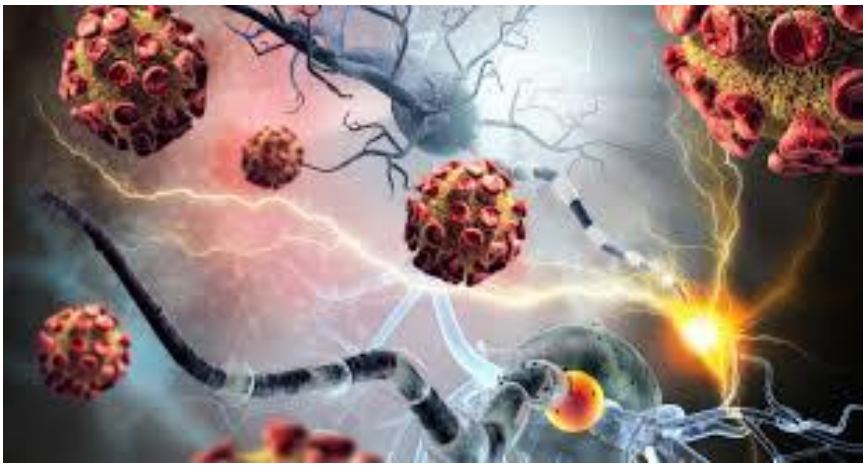
تعد النقائل جانباً مهماً آخر من جوانب تكوين الأورام والسبب الرئيسي لمعدل الوفيات المرتفع للسرطان، وهي المسؤولة عن غالبية الوفيات المرتبطة بالسرطان. تعرف النقائل بأنها عملية معقدة تتطلب تعاوناً وثيقاً بين الخلايا السرطانية، المناعية، الالتهابية والخلايا اللحمية.

يتضمن حدوث النقائل عدد من الخطوات كانفصال الخلايا السرطانية عن الورم الأساسي، الغزو، الهجرة، التدخل، البقاء في الأوعية الدموية، التسرب واستعمار الموقع الثانوي.

بشكل عام يعطل السرطان العلاقات الخلوية ويؤدي إلى خلل في الجينات الحيوية. هذا الاضطراب مؤثر في دورة الخلية ويؤدي إلى تكاثر غير طبيعي.

الجينات الورمية الأولية هي المسؤولة عن انقسام الخلايا ونموها في ظل الظروف الطبيعية ولكنها تصبح جينات مسرطنة أثناء الطفرة الجينية وهي الأكثر خطورة على وجود الخلية. بالإضافة إلى ذلك يؤدي نقص الجينات الكابحة للورم إلى انقسام غير منضبط للخلايا. تترجم جينات الإصلاح إلى بروتينات وإنزيمات لها خصائص إصلاح ويوجد أكثر من 30 نوعاً من بروتينات الإصلاح المكتشفة. تؤدي إزالة اليوراسيل من

DNA إلى تجاوز أذية DNA وإزالة أذيات DNA الرئيسية التي تسببها الأشعة فوق البنفسجية والتي تعد في الأساس وظائف إصلاح الجينات لإصلاح DNA بنجاح.

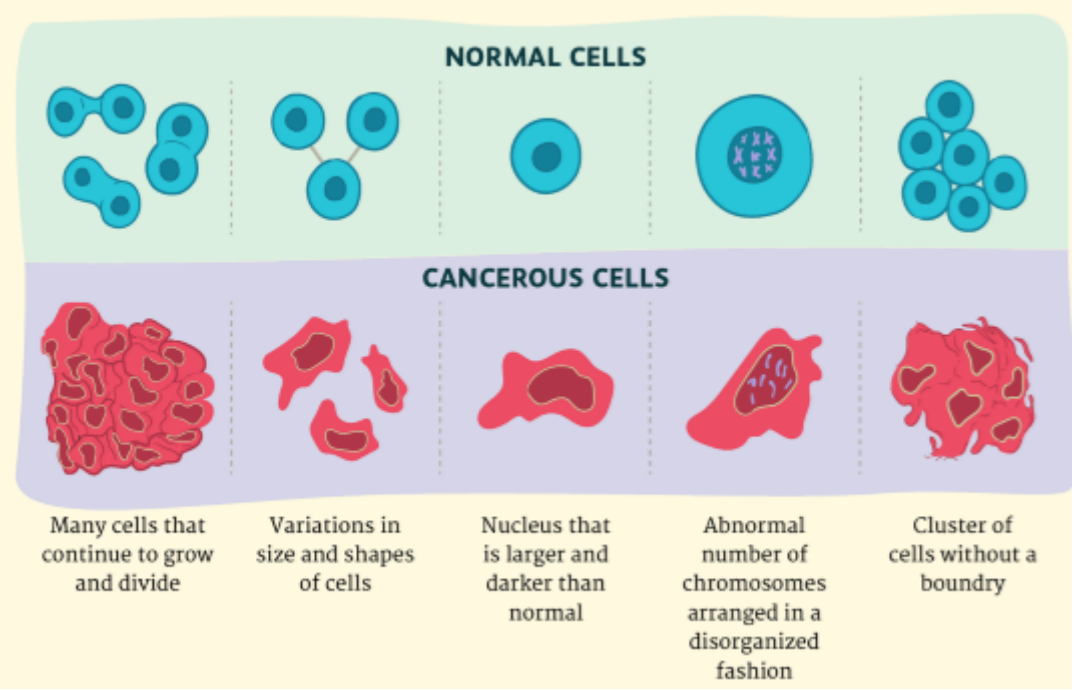


-الاختلافات الشائعة بين الخلايا الطبيعية والورمية:

يلخص الجدول 1 الاختلافات الرئيسية بين الخلايا الطبيعية والورم

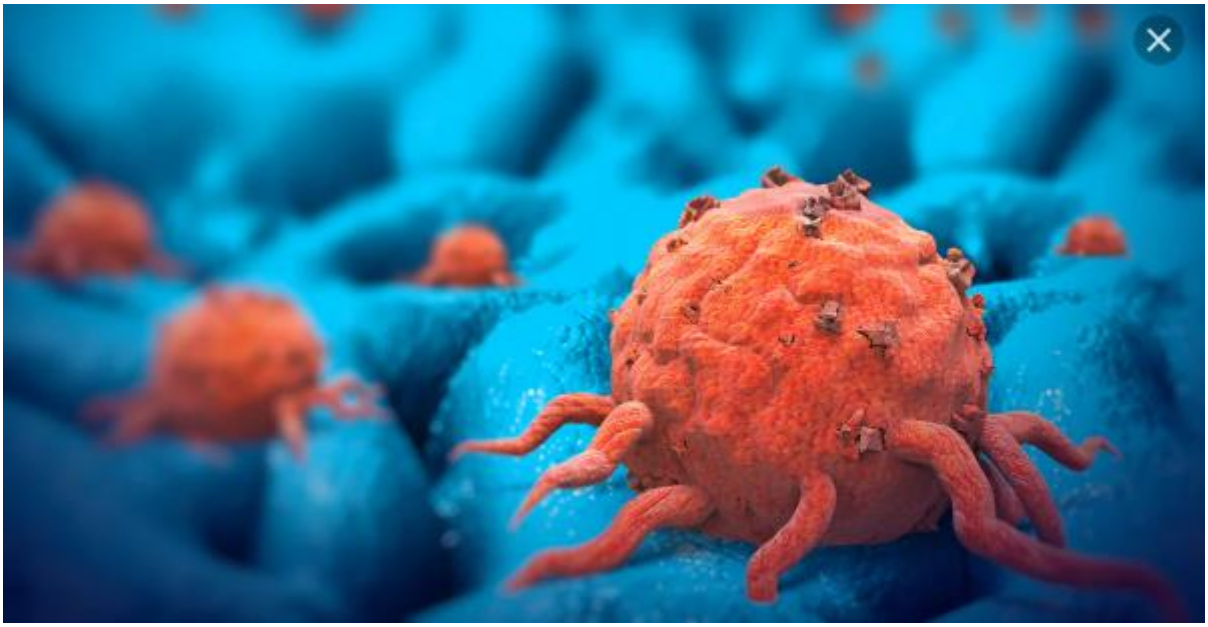
	الخلايا الطبيعية	**الخلايا الورمية**
الحجم والشكل	صغيرة، منتظمة ومتجانسة الشكل	كبيرة، غير منتظم ومتغيرة الشكل
النويات	صغيرة ومفردة	كبيرة ومتعددة النويات
الجينيوم	سليم	غير سليم مع وجود طفرات
النمو والتكاثر	مضبوط	متجدد ذاتياً (غير مضبوط)
وظيفة الخلية	طبيعية	تفقد بعض أو كل الوظائف المتمايزة للخلايا الأم
التروية الدموية	تولد الأوعية الدموية أثناء الإصلاح	تولد الأوعية في الورم
تركيب الغشاء	السطح القطبي الطبيعي مع المستقبلات المنتظمة	تفقد القطبية، وتفرط في التعبير عن بعض البروتينات والمستقبلات كواسمات
الموت	تموت	خالدة (لا تموت)
مصدر المغذيات	الغلكوز	الدسم، الكيتون، الغلسين، الغلكوز .. الخ

الشكل 1. الفرق بين الخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية.



ثانيا– وبائيات مرض السرطان

يعد السرطان السبب الرئيسي الثاني للوفيات في جميع أنحاء العالم، وبشكل عام ازداد انتشار السرطان بالفعل؛ ففي الولايات المتحدة وحدها فقط عانى حوالي 1665540 شخص من السرطان، وتوفي 585720 منهم بسبب هذا المرض بحلول عام 2014. لذلك يعد السرطان مشكلة خطيرة تؤثر على صحة جميع المجتمعات البشرية. لسوء الحظ إنه مرض متنوع على مستوى الأنسجة ويمثل هذا التنوع تحدياً كبيراً للتشخيص النوعي له، يليه فعالية العلاج. عند الرجال تحدث أعلى النسب المئوية لأنواع السرطان في البروستات، الرئة، الشعب الهوائية، القولون، المستقيم والمثانة على التوالي. أما عند النساء يكون انتشار السرطان أعلى في الثدي، الرئة، الشعب الهوائية، القولون، المستقيم، جسم الرحم والغدة الدرقية على التوالي. تشير هذه البيانات إلى أن سرطان البروستات والثدي يشكلان جزءاً كبيراً من السرطان لدى الرجال والنساء على التوالي. بالنسبة للأطفال فإن أعلى نسبة من أنواع أمراض السرطان هي لسرطان الدم، والسرطانات المتعلقة بالدماغ والعقد الليمفاوية على التوالي.

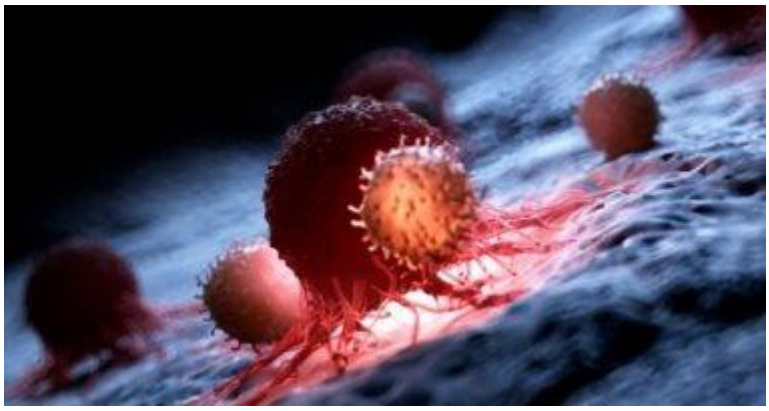


-علاج مرض السرطان

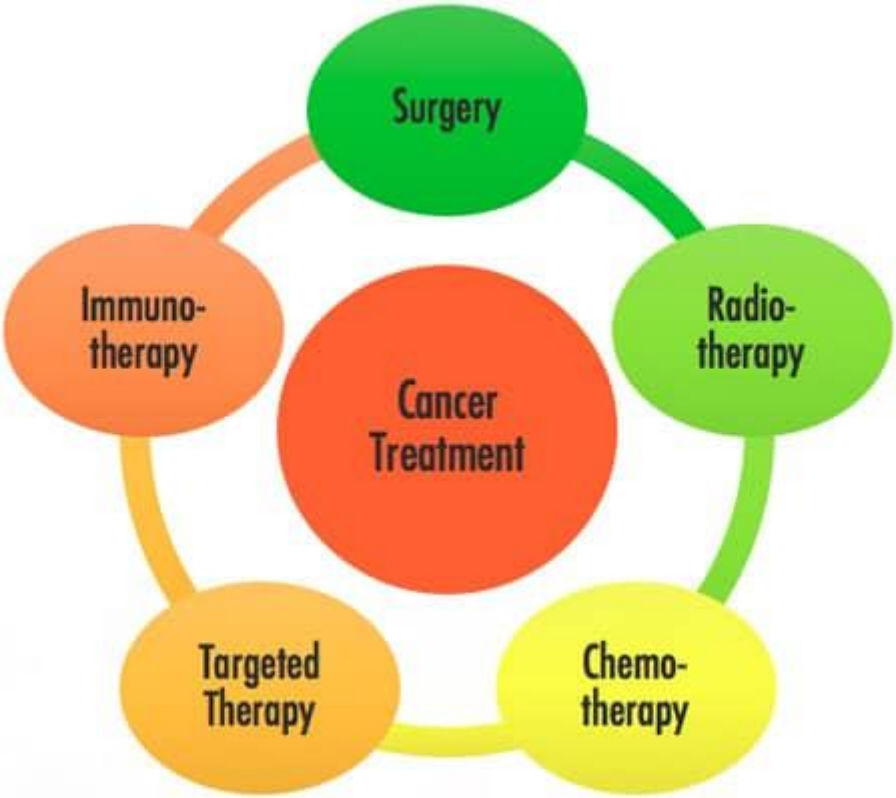
تمهيد:

تم في السنوات الأخيرة إحراز تقدم ملحوظ نحو فهم أفضل لتطور السرطان مما أدى إلى تقدم كبير في علاج السرطان.

على أية حال فإن السرطان مرض عدواني يصعب علاجه لعدة أسباب تشمل التغاير الرئيسي داخل وبين الأورام والطفرات في مئات الجينات المختلفة التي تساهم في السرطان. علاوة على ذلك يمكن أن يؤثر السرطان على مجموعة واسعة من الخلايا (على سبيل المثال الظهارية، اللحمية، الدم) وأعضاء الجسم. بالإضافة إلى ذلك فإن السرطان ليس مرضاً ثابتاً بشكل عام ولكنه يتقدم ويتطور بمرور الوقت ويتراكم فيه طفرات جديدة لذلك فمع زيادة معدل الإصابة بالسرطان لا يزال التدبير السريري ذي الصلة يشكل تحدياً في القرن الحادي والعشرين.



-طرق علاج مرض السرطان



تشمل الطرائق التقليدية لعلاج السرطان العلاج الإشعاعي، الجراحة، العلاج الكيميائي والعلاج بالبروتون. يبقى العلاج الإشعاعي وعلى الرغم من الآثار الجانبية الناجمة عنه مكوناً مهماً في علاج السرطان لما لا يقل عن 50٪ من جميع المرضى.

كما أن العلاج الكيميائي (باستخدام الأدوية السامة للخلايا) يضر حتما بالأنسجة الطبيعية المحيطة بالورم. تستهدف عوامل العلاج الكيميائي الخلايا ذات المستوى القاعدي العالي من التكاثر والتجدد كالخلايا السرطانية والخلايا غير الورمية سريعة الانتشار (في الجلد، الشعر، نقي العظام وظهارة الجهاز الهضمي)، يتسبب هذا بارتفاع مستوى السمية المصاحبة لمثل هذه العلاجات. علاوة على ذلك غالباً ما تتبع مجموعة متنوعة من المضاعفات طويلة المدى علاجات السرطان التقليدية مثل السمية القلبية، العصبية، العقم، اعتلال الكلية والأذية المزمنة للكبد.

من ناحية أخرى ظهرت عدة استراتيجيات جديدة تظهر إمكانات كبيرة في علاج السرطان والحد من المعاناة والوفيات المرتبطة بالسرطان.

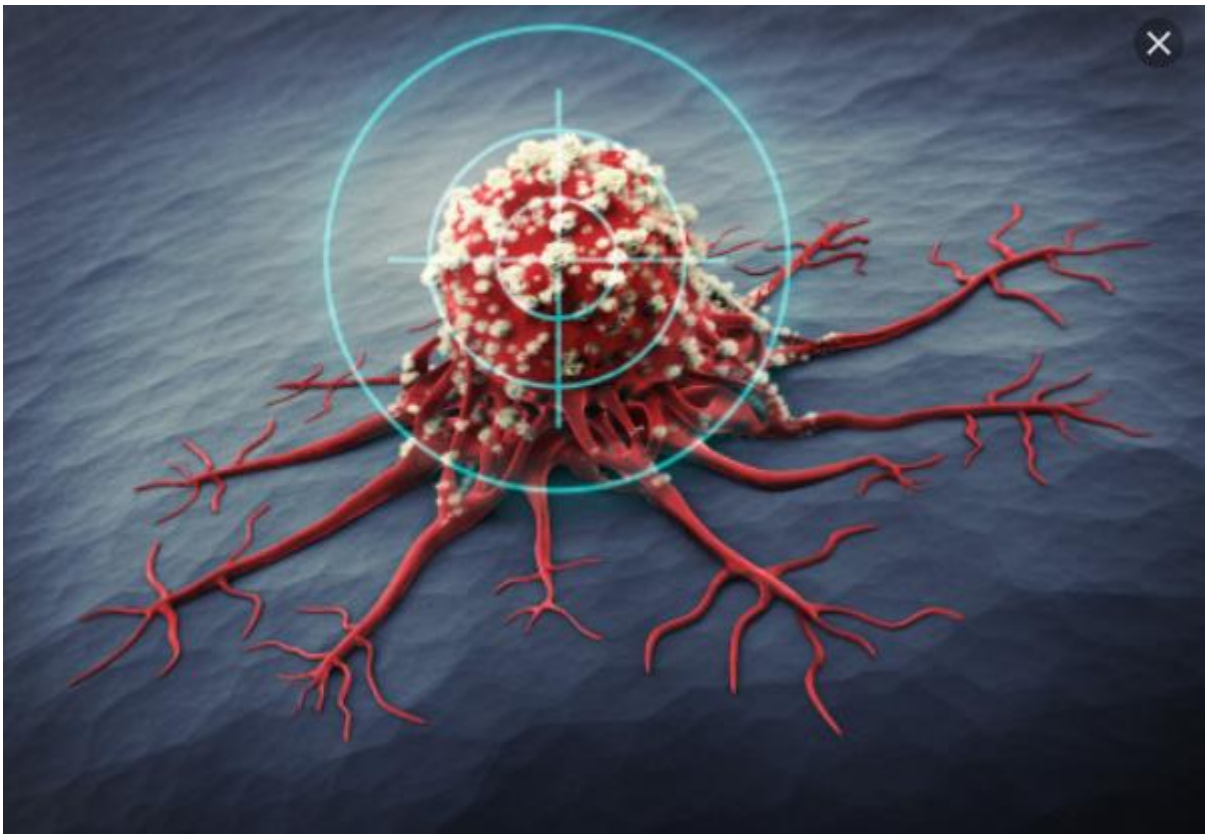
يشمل ذلك العلاج الضوئي الديناميكي (تدمير الخلايا السرطانية باستخدام دواء حساس للضوء يتم تنشيطه بواسطة أطوال موجية محددة من الضوء)، العلاج الحراري الضوئي (باستخدام عامل حراري ضوئي ينشط عن طريق إنتاج الضوء للحرارة لتدمير الخلايا السرطانية)، العلاج الجيني (علاج/تعديل الخلايا السرطانية باستخدام المواد الجينية أو تحفيز الخلايا المناعية)، العلاج بالأدوية النانوية (الإيتاء الدوائي الموجه للورم).

يتم في العلاج الجيني استهداف السرطان على المستوى الجيني، ولهذه الطريقة الكثير من الإمكانات، ويشمل العلاج الجيني مجموعة واسعة من العلاجات باستخدام المواد الجينية لتعديل الخلايا السرطانية التي تسبب تثبيط الورم.

يتكون هذا العلاج من ثلاث طرائق مختلفة تشمل العلاج المناعي (العلاج باللقاح، العلاج بالأجسام المضادة)، علاج الورم بالفيروسات، ونقل الجينات.

لقد تم تصميم لقاحات السرطان لعلاج السرطان عن طريق تدريب جهاز المناعة على التعرف على الخلايا المصابة (الخلايا السرطانية). على أية حال تصنع اللقاحات الشائعة لمنع إصابة الخلايا الطبيعية.

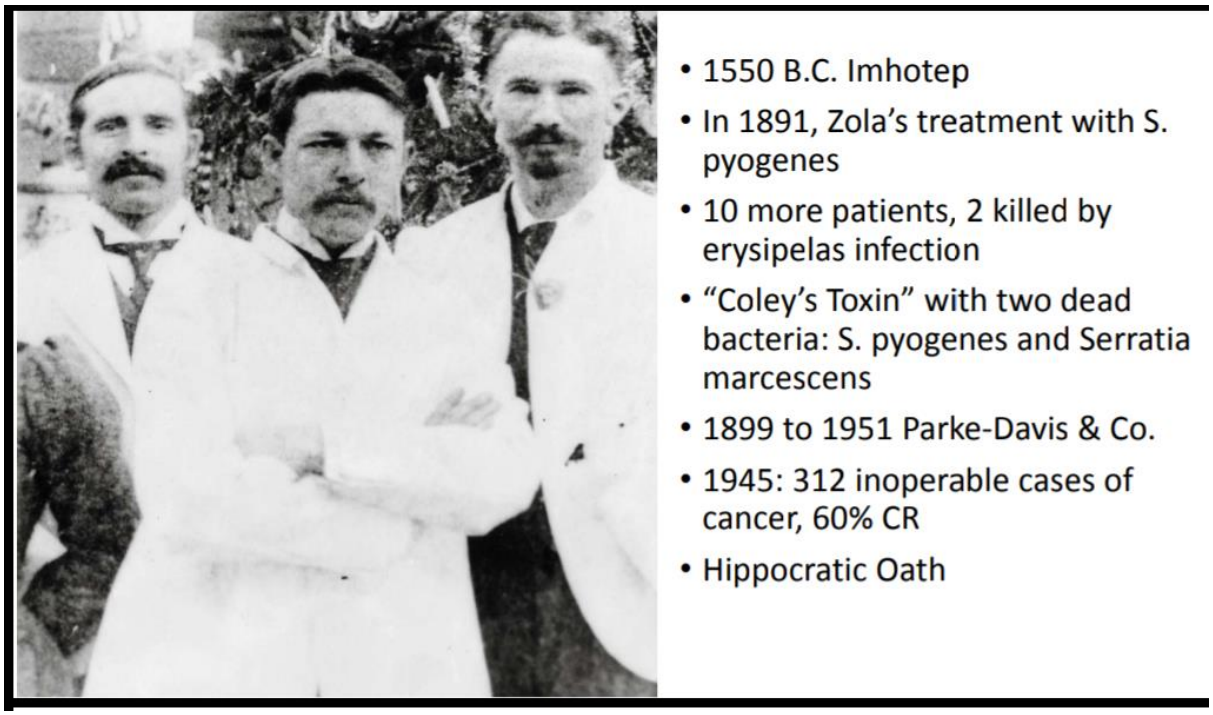
أما فيما يخص العلاج المناعي فقد اكتسبت العلاجات المناعية للسرطان اهتماماً هائلاً منذ موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على ستة علاجات مناعية من معدلات لحصر نقاط التفتيش واثنين من مستقبلات المستضدات الكيميرية للخلايا التائية CAR–T.



–لمحة تاريخية عن لقاحات السرطان

يعود الدليل الأول على المعالجة المناعية للسرطان إلى أوراق البردي الإيبيرية (1550 قبل الميلاد) حيث استخدم الفرعون المصري إمحوتب (2600 قبل الميلاد) الكمادات ثم الشق الجراحي لعلاج الأورام، ما يسهل حدوث الإنتان في المنطقة المرغوبة وقد يؤدي إلى تراجع الورم.«خلال القرنين السابع عشر والثامن عشر، انتشرت أشكال متعددة من المعالجة المناعية للسرطان.

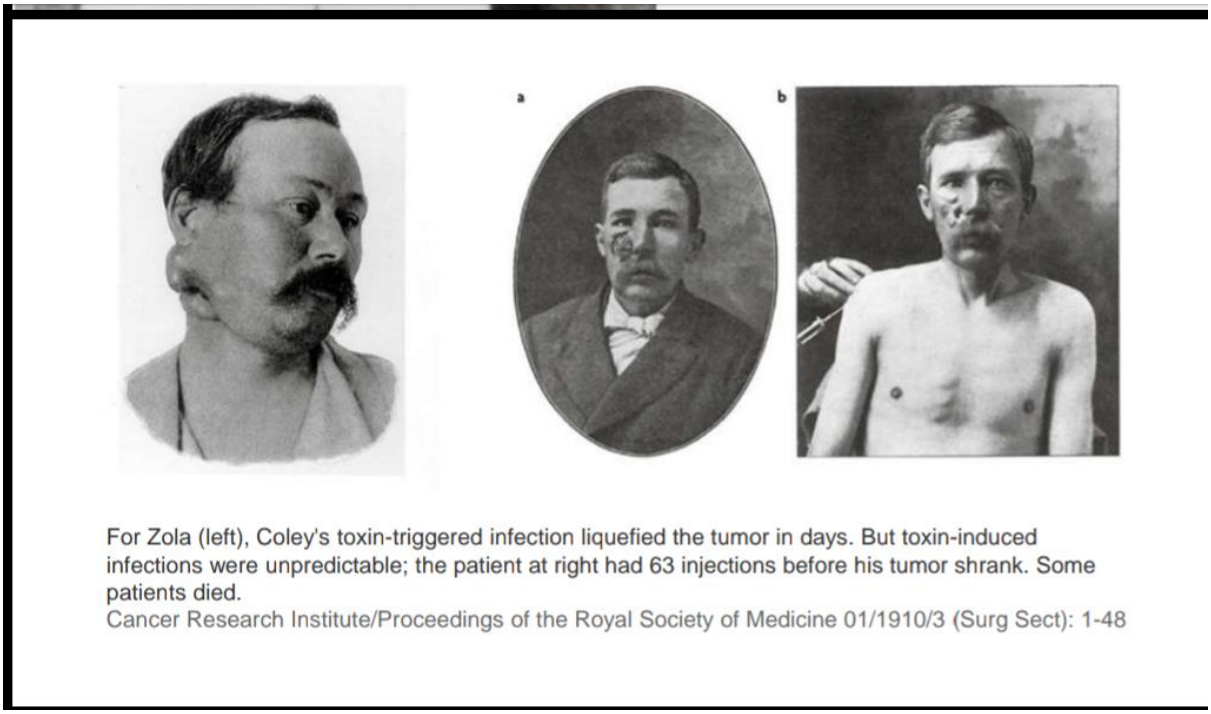
في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر، استُخدمت الضمادات الملوثة المغلفة للأورام المتقرحة في علاج السرطان و تُركت جروح العمليات الجراحية مفتوحة لتسهيل إنتان الجرح، وصنع الأطباء قرحات متقيحة بشكل مقصود.. ذُكر واحد من أشهر تأثيرات الأحياء الدقيقة على السرطان عام 1891، حين طعم الجراح الأمريكي وليام كولي المرضى المصابين بأورام غير قابلة للجراحة ببكتيريا [العقدية المقيحة]»



«كان كولي قد راجع الأدب الطبي المتوفر في ذلك الوقت بشكل مفصل ووجد 38 تقريرًا عن مرضى السرطان المصابين بالحمى لأهداف علاجي أو بالصدفة. لدى 12 مريضًا من هؤلاء، اختفت الساركوما أو الكارسينوما بشكل كامل؛ تحسنت حالة المرضى الآخرين بشكل كبير.

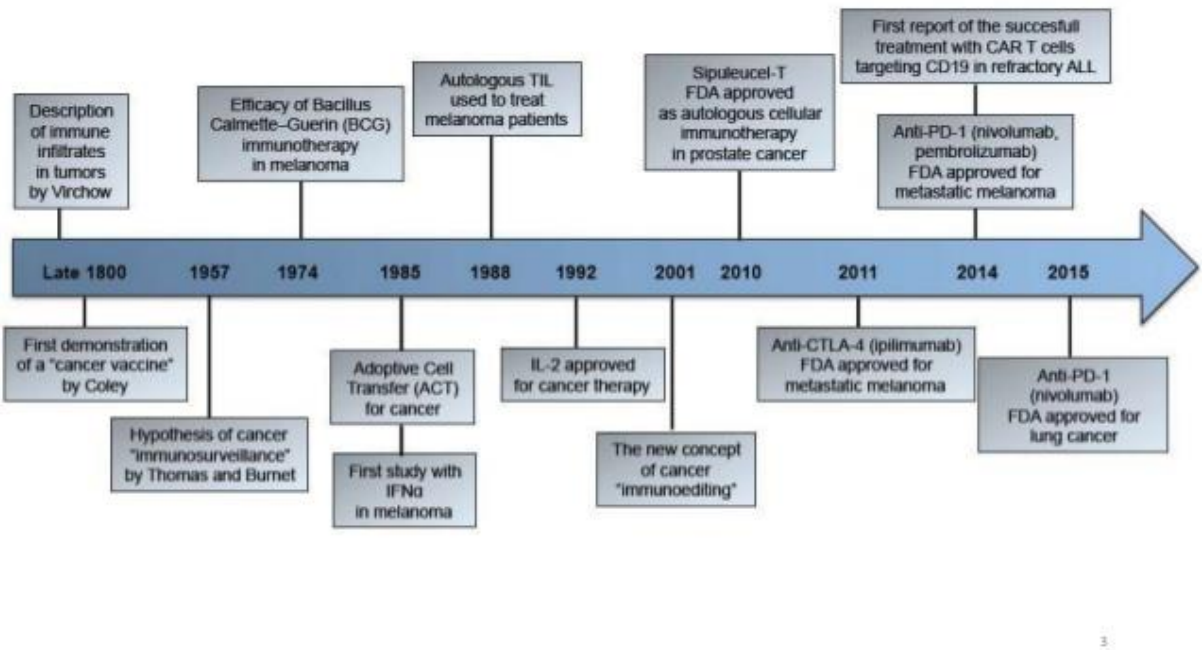
قرر كولي محاولة استخدام الحمرة العلاجية..

طور كولي سمًا يحوي بكتيريا مقتولة بالحرارة [هي العقدية المقيحة والسراتية الذابلةحتى عام 1963، استُخدم هذا العلاج ضد الساركوما



For Zola (left), Coley's toxin-triggered infection liquefied the tumor in days. But toxin-induced infections were unpredictable; the patient at right had 63 injections before his tumor shrank. Some patients died.
Cancer Research Institute/Proceedings of the Royal Society of Medicine 01/1910/3 (Surg Sect): 1-48

حقن كولي أكثر من ألف مصاب بالسرطان بالبكتيريا أو المواد المشتقة منها حيث أبدى 51.9% من مرضى [كولي] المصابين بساركومات غير قابلة للجراحة في الأنسجة الرخوة تراجعًا كاملًا للورم وبقوا على قيد الحياة لأكثر من 5 سنوات، كما بقي 21.2% من المرضى بدون أي دليل سريري على وجود الورم لمدة 20 سنة على الأقل بعد العلاج



ظل العلماء يحاولون تطوير لقاحات مضادة لأنواع السرطان الحالية.

ويعتقد بعض الباحثين أن الخلايا السرطانية تنشأ بصفة دورية ويتم تدميرها بواسطة النظام المناعي الصحي وأن السرطان يتكون عندما يفشل النظام المناعي في تدميرها.

-العلاج المناعي للسرطان

تهدف العلاجات المناعية للسرطان إلى تنشيط مناعة المضيف المضادة للأورام، وتعديل البيئة الدقيقة للورم الكابح، مما يؤدي في النهاية إلى تقليل الورم وزيادة معدل نجاة المرضى.

بشكل عام تعد لقاحات السرطان خيار علاجي بديل جذاب مع إمكانات وقائية وعلاجية. يمكن للقاحات التي تستهدف المستضدات المرتبطة بالورم أو المستضدات النوعية بالورم (TAAs أو TSAs) أن تهاجم بشكل نوعي الخلايا الخبيثة التي تفرط في التعبير عن المستضدات وتحقق استجابة علاجية مزمنة بسبب الذاكرة المناعية. لذلك تقدم لقاحات السرطان علاج نوعي، آمن ومقبول مقارنة بالعلاجات المناعية الأخرى.

-في 7 خطوات سنعرف كيف نستخدم الخلايا المناعية بجسدك كي نحارب ونستهدف الخلايا السرطانية:

الخطوة الأولى:

نقوم بأخذ عينة من دم المريض والتي تحتوي بدورها على خلايا مناعية متخصصة في استهداف الخلايا السرطانية تسمى بالخلايا التائية T cells

الخطوة الثانية:

يتم عزل وتنشيط الخلايا التائية من عينة المريض التي اخذناها قبل قليل

الخطوة الثالثة:

باستخدام الهندسة الوراثية يتم مضاعفة وإنتاج كميات كبيرة من الخلايا المناعية المطابقة للتي في جسد المريض

الخطوة الرابعة:

يتم انماء عدد كبير من الخلايا المناعية وإعدادها كي تقوم بوظائفها الطبيعية في محاربة السرطان

الخطوة الخامسة:

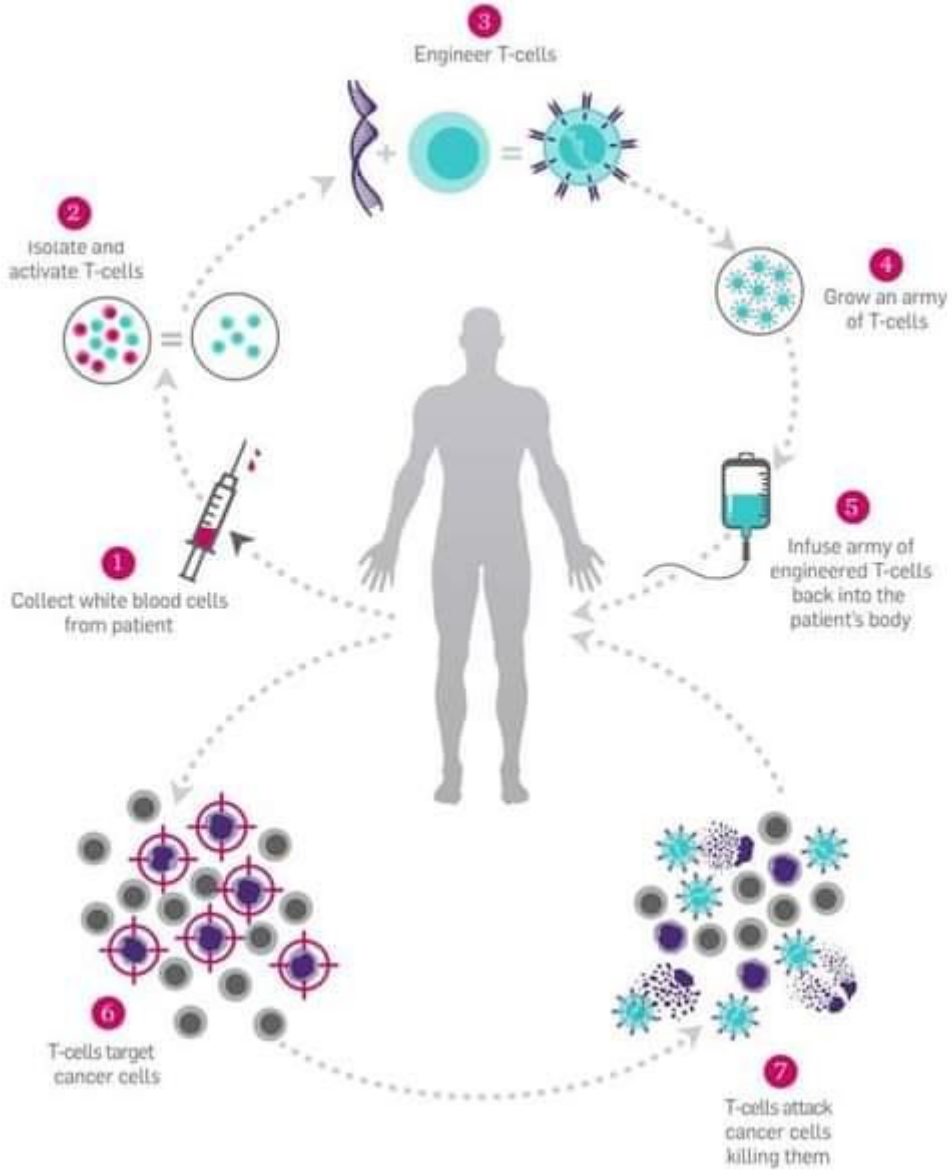
يتم حقن تلك الخلايا بجسد المريض

الخطوة السادسة:

تستهدف الخلايا التائية الخلايا السرطانية عن طريق مستقبلات خاصة لا توجد إلا على الخلايا السرطانية وترتبط بها

الخطوة السابعة:

تقوم الخلايا التائية بافراز سموم وانزيمات محلله ومدمرة للخلايا السرطانية وتقوم بقتلها



على الرغم من الجهود الكبيرة في هذا المجال، بقيت الترجمات السريرية للقاحات السرطان إلى علاجات فعالة تمثل تحدياً لعقود من الزمن بسبب مستضدات الورم شديدة التباين والاستجابة المناعية المنخفضة ذات الصلة. على أية حال وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية مؤخراً على لقاحين وقائيين أحدهما لفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) الذي يعد مسؤول عن 70٪ من سرطانات عنق الرحم، والآخر لفيروس التهاب الكبد B الذي يمكن أن يسبب سرطان الكبد. الأمر الأكثر تشجيعاً هو لقاح PROVENGE (Sipuleucel-T) المعتمد على الخلايا المناعية، والذي تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2010 كأول لقاح علاجي للسرطان لعلاج مرضى سرطان البروستات المقاوم للهرمونات.

إلى جانب هذه المحاولات الأولية الناجحة في لقاحات السرطان، يتم حالياً تقييم العديد من اللقاحات الفردية للسرطان جنباً إلى جنب مع مُعدِّلات حجب نقاط التفتيش أو علاجات السيتوكين في التجارب السريرية، مع بعض الاستجابات السريرية الواعدة في العديد من الأورام الصلبة أو النقيلية.

نعلم أن اللقاحات تُعطى للأصحاء لتمنع حدوث إصابات معينة مثل الحصبة والجدري. تستخدم في هذه اللقاحات الجراثيم المُخففة مثل الفيروسات أو البكتيريا لإطلاق استجابة مناعية في الجسم. يساعد استعداد النظام المناعي لمحاربة هذه الجراثيم على منع الإصابات الجرثومية لدى البشر. تعمل معظم اللقاحات التي تعالج السرطان بنفس الطريقة، لكنها تحث الجهاز المناعي على محاربة الخلايا السرطانية بهدف معالجة السرطان أو منع عودته بعد إنهاء العلاجات الأخرى. أيضًا تساعد بعض اللقاحات بالفعل على منع بعض أنواع السرطان.

حيث يعد تطبيق اللقاحات على السرطان امتداداً واضحاً لفائدتها، لكن كانت محاولات تحقيق ذلك رحلة محبطة.

الاستثناء هو إنتاج لقاحات وقائية ضد فيروس التهاب الكبد B (Hepatitis B virus)، وفيروس الورم الحليمي البشري HPV (Human papillomavirus) وهما سببان لسرطان الكبد وعنق الرحم على التوالي. لقد نجحت هذه اللقاحات الوقائية لأنها تجاوزت ثلاثة تحديات رئيسية تواجه تطوير لقاحات علاجية للسرطان وهي:

القدرة الاستمناعية المنخفضة

عبء المرض الثابت

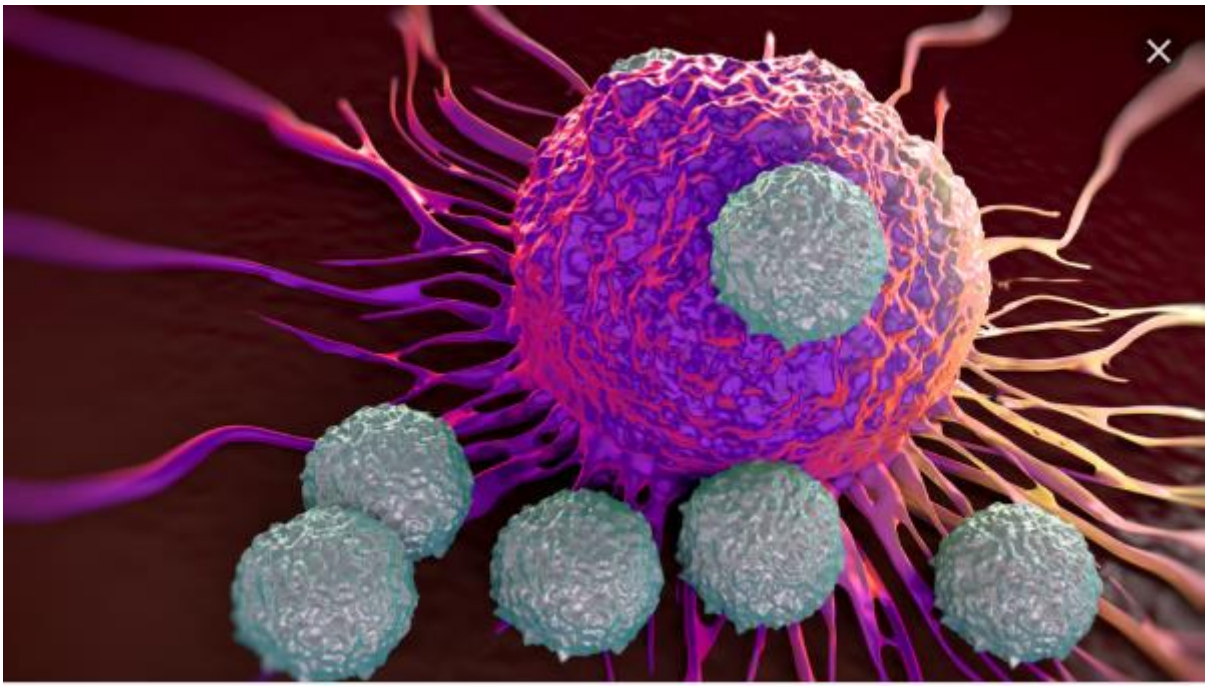
البيئة المكروية للورم المثبط للمناعة.

استهدف الكثير من العمل على لقاحات السرطان العلاجية المستضدات المرتبطة بالورم TAAs (Tumor-associated antigens)، والتي تعد مستضدات ذاتية يتم التعبير عنها بشكل شاذ. نظراً لأن الخلايا التائية عالية الألفة التي تتعرف على المستضدات الذاتية يتم التخلص منها أثناء التطور من خلال

آليات التحمل المركزية والمحيطية لجهاز المناعة لدينا، فإن لقاحات السرطان الموجهة لـ TAA تواجه تحدي تنشيط أي خلايا T متبقية منخفضة الألفة للعمل في البيئة العلاجية

يجب أن تكون الاستجابات المناعية التي يحفزها اللقاح قادرة على قتل ملايين أو حتى مليارات الخلايا السرطانية. بالإضافة إلى ذلك كشفت الأبحاث التي أجريت على مدار العقد الماضي عن العديد من آليات تثبيط المناعة القوية التي تتطور أثناء تطور السرطان.

في كثير من الحالات تعتمد هذه الآليات على التنشيط غير الطبيعي للمثبطات التي تشارك في الظروف العادية في تثبيط الاستجابة المناعية الطبيعية بمجرد إزالة العامل الممرض أو التئام الجرح. علاوة على ذلك لقد ضعف الجهاز المناعي لدى العديد من مرضى السرطان بشدة بسبب الشيخوخة، الآثار الجانبية لعلاجات السرطان، أو استنفاد الخلايا المناعية.



أدى الفهم المتزايد بسرعة لبيولوجيا هذه العقبات إلى اتباع طرائق جديدة تمكن الباحثين من تجاوز الزاوية نحو تطوير لقاحات علاجية فعالة للسرطان. ينبع الكثير من هذه المعرفة الجديدة من الدراسات التي تهدف إلى تشريح تفاعلات الجهاز المناعي والسرطان، بما في ذلك توضيح كيفية استغلال السرطانات لآليات نقطة تفتيش الخلايا التائية. يمثل تطوير مثبطات نقاط التفتيش (CPIs (checkpoint inhibitors والتي كان أولها الأجسام المضادة لـ Anti-PD-1، CTLA-4، وAnti-PD-L1 تقدماً ملحوظاً في طب السرطان.

على أية حال فإن هذه العلاجات فعالة فقط في مجموعات فرعية من المرضى، وينتكس العديد من المرضى الذين يستجيبون في البداية في نهاية الأمر.

هناك حاجة إلى علاجات إضافية يمكن أن تثير استجابات عند المرضى الذين لا يستفيدون من CPIs، أو الذين لا يستفيدون بشكل كافٍ. كانت الجهود الأخيرة التي تركز على تحسين تكنولوجيا لقاح السرطان العلاجي واعدة.

بالإضافة إلى ذلك ساعد التحقيق المكثف بحثاً عن لقاحات فعالة للسرطان في تحسين اختيار المستضد مثل المزيد من المستضدات الذاتية الاستمناعية والمرتبطة بالورم، بالإضافة إلى المستضدات الجديدة التي تؤوي طفرات خاصة بالورم. يتم أيضاً اختبار المشاركات بين CPIs ولقاحات السرطان.

أدت هذه الجهود إلى بعض الاستجابات السريرية المشجعة لدى المرضى.

-مستضدات لقاح السرطان

يعد اختيار المستضد هو العنصر الوحيد الأكثر أهمية في تصميم لقاح السرطان. من الناحية المثالية يجب التعبير عن المستضد بشكل نوعي بواسطة الخلايا السرطانية (وليس في الخلايا الطبيعية) والذي يوجد في جميع الخلايا السرطانية، ويكون ضروري لبقاء الخلايا السرطانية (بحيث لا يتمكن السرطان الهروب من الهجوم المناعي عن طريق تقليل تنظيم المستضد)، ويجب أن يكون استمناعي بشكل كبير. تستوفي قليل من المستضدات إن وُجدت جميع هذه المعايير، ومع ذلك هناك عدة فئات من المستضدات التي تم استخدامها في لقاحات السرطان

-أنواع مستضدات لقاح السرطان

المستضدات المرتبطة بالورم:

حتى الآن استهدفت معظم لقاحات السرطان TAAs، وهي بروتينات ذاتية يتم التعبير عنها بشكل غير طبيعي بواسطة الخلايا السرطانية. تشمل TAAs: مستضدات CT، والتي يتم التعبير عنها عادةً فقط في خلايا السلالة الجنسية ذات الامتياز المناعي (على سبيل المثال MAGE-A3، MAGE-A1 و-NY

ESO-1)؛ مستضدات تمايز السلالة الخلوية والتي لا يتم التعبير عنها عادةً في الأنسجة البالغة (على سبيل المثال التيروزيناز،MART-1 ، gp100، المستضد النوعي للبروستات (Prostate PSA specific antigen)، الفوسفاتاز الحمض للبروستات (prostatic acid phosphatase) PAP)؛ والمستضدات التي يتم التعبير عنها بشكل مفرط في الخلايا السرطانية (على سبيل المثال hTERT، mesothelin، HER2 وMUC-1). ترتبط العديد من العقبات بتطوير لقاحات ضد TAAs.

أولاً كمستضدات ذاتية قد تكون الخلايا البائية والخلايا التائية التي تتعرف بقوة على هذه المستضدات قد أزيلت من الذخيرة المناعية عن طريق التحمل المركزي والمحيطي. بالتالي يجب على لقاح السرطان أن "يكسر التحمل" عن طريق تحفيز الخلايا التائية التفاعلية TAA ذات الندرة أو ذات الألفة المنخفضة المتبقية.

تم استخدام مواد مساعدة قوية، منبهات مشتركة، والتلقيح متكرر لتضخيم تنشيط وتوسيع الخلايا التائية التفاعلية ذاتية المستضد، وهذا مهم بشكل خاص للخلايا التائية منخفضة الألفة حتى مع هذه التعزيزات فبالنسبة للعديد من التجارب السريرية للقاحات الموجهة تجاه TAA، فإن الاستجابة المناعية لا تبدو قوية بما يكفي لتحقيق فعالية كبيرة. في كثير من الأحيان تحفز هذه اللقاحات تنشيط وانتشار خلايا CD8 T النوعية للمستضد إلى مستوى <1٪ من إجمالي خلايا CD8 T الجائلة في الدم مقارنةً باللقاحات الفعالة المضادة للفيروسات والتي تنتج عادةً أكثر من 5٪ من خلايا CD8 T النوعية للمستضد.

على سبيل المثال تحفز الحمى الصفراء YF-Vax ولقاح الجدري Dryvax على توسيع خلايا CD8 T المضادة للفيروسات المنشطة إلى 12.5 و40٪ من إجمالي خلايا CD8 T المحيطية على التوالي، في حين أن PROSTVAC-VF وهو لقاح لسرطان البروستات النقيلي يستهدف توسع مستوى الخلايا التائية النوعية للمستضد والمحرضة بـ PSA إلى حوالي 0.03٪ فقط من إجمالي عدد خلايا CD8 T وتم إيقافه في المرحلة الثالثة بسبب عدم الجدوى. على الرغم من أن عدد الخلايا التائية النوعية للمستضد المحيطي قد يكون مفيداً إلا أن عدد ونوعية الخلايا التائية المتسللة إلى الورم (tumor-infiltrating T) TILs هو القياس الأكثر صلة، وأصبح تحليل TIL للمريض أكثر شيوعاً في تطوير لقاح السرطان.

على أية حال وفي كلتا الحالتين فإن أرقام الخلايا التائية النوعية اللازمة للفعالية غير معروف حالياً ويختلف بلا شك حسب المستضد وألفة مستقبلات الخلايا التائية ونوع الورم.

تشير الفعالية الجيدة للقاحات المضادة للفيروسات مقارنة بلقاحات TAA الفاشلة إلى أن الجمع بين عدد الخلايا التائية، حالة التنشيط وألفة المستضد يجب أن يتجاوز العتبة لتحقيق فائدة سريرية، وأن الاكتشاف البسيط للخلايا التائية النوعية للمستضد غير كافٍ للتنبؤ بالفعالية.

التحدي الثاني لاستهداف TAAs هو أنه حتى لو تم التعبير عنها بشكل مفرط في الخلايا السرطانية فإن التعبير الخلوي الطبيعي قد يؤدي إلى أذيات جانبية. على الرغم من أن لقاحات السرطان كانت مقبولة حتى الآن إلا أن اللقاح في كثير من الحالات لم يكن فعالاً وبالتالي قد يفتقر إلى الفاعلية. لقد لوحظت سميات هدفية ليست على الورم on-target off-tumor في الدراسات السريرية التي تختبر العلاجات الأخرى التي تستهدف TAAs. على سبيل المثال يسبب العلاج بالخلايا التائية المهندسة لمستقبل المستضد الخيمري CAR-T (chimeric antigen receptor-engineered T cell) الذي يستهدف مستضد القولون والمستقيم السرطاني المضغي CEA (carcinoembryonic antigen) في التهاب القولون الشديد في نسبة عالية من المرضى حيث يتم التعبير عن هذا المستضد أيضاً في الأنسجة المعوية الطبيعية. نظراً لأن لقاحات السرطان العلاجية تصبح أكثر فاعلية، سيكون من المهم الانتباه الشديد إلى تسمم الخلايا الطبيعية.

المستضدات الفيروسية الورمية: تشكل العدوى فيروسية سببا لـ 10٪ من سرطانات البشر في جميع أنحاء العالم، ويحدث معظمها في العالم النامي. كمستضدات غريبة يمكن أن تكون عالية الاستمناع وفي بعض الحالات تكون محركات جزيئية لتكوين الأورام. لقد ثبت أن اللقاحات المكونة من مستضدات سطح HBV فعالة للغاية في الوقاية من العدوى وعواقب المرض المرتبطة بها بما في ذلك سرطان الخلايا الكبدية HCC (hepatocellular carcinoma). تعد العدوى المزمنة بفيروس التهاب الكبد B مساهماً رئيسياً في الإصابة بسرطان الكبد (HCC) وهي متورطة بنسبة تصل إلى 80٪ من حالات سرطان الكبد للبالغين في المناطق التي يتوطن فيها فيروس التهاب الكبد B. أدى برنامج التلقيح الوطني ضد التهاب الكبد B الذي تم إطلاقه في تايوان في عام 1984 إلى انخفاض كبير في سرطان الكبد. كما وفرت اللقاحات التي تحتوي على جزيئات تشبه فيروس الورم الحليمي البشري حماية ملحوظة ضد عدوى فيروس الورم الحليمي البشري والآفات ما قبل السرطانية. تعتبر الأنواع الفرعية من فيروس الورم الحليمي البشري الورمي وخاصة فيروس الورم الحليمي البشري 16 و18 سبباً رئيسياً لسرطان عنق الرحم وتساهم أيضاً في العديد من أنواع السرطان الأخرى.

تعمل هذه اللقاحات الوقائية المضادة للفيروسات من خلال استحضار إنتاج الأجسام المضادة المعدلة القوية التي تمنع دخول الفيروس إلى الخلايا المضيفة، وبالتالي تمنع الورم الذي يتوسطه الفيروس.

لم تكن هذه اللقاحات الوقائية فعالة في علاج السرطان المتأصل على الأرجح لأن المناعة الخلطية لا تستطيع القضاء بكفاءة على أعداد كبيرة من الخلايا السرطانية المصابة بالفيروس، والتي تتطلب بدلاً من ذلك استجابات مناعية خلوية.

بالتالي يتم اختبار لقاحات نوعية لفيروس الورم الحليمي البشري تستهدف حاتمات الخلايا التائية للبروتينات الورمية الفيروسية E6 وE7 في التجارب السريرية. يتم التعبير عن هذه البروتينات الورمية داخل الخلايا المصابة ثم معالجتها وتقديمها لتحفيز الخلايا التائية السامة للخلايا. يتم اختبار العديد من لقاحات E6 وE7 المختلفة في المرضى الذين يعانون من الأورام داخل عنق الرحم CIN (cervical intraepithelial neoplasia)، سرطان عنق الرحم وسرطان الرأس والعنق. أظهرت النتائج السريرية المبكرة في CIN وهو شكل بطيء من المرض إمكانية التحمل واستجابات قوية للخلايا التائية الخاصة بمستضد معين، وعلامات مشجعة على الفعالية.

المستضدات المستحدثة Neoantigens:

تمثل المستضدات الجديدة التي تنشأ من الطفرات الخاصة بالسرطان فئة أخرى من المستضدات الجذابة للقاحات السرطان العلاجية. كالبروتينات الورمية الفيروسية فإن المستضدات المستحدثة نوعية للخلايا السرطانية ويتم التعرف عليها على أنها غريبة من قبل الجهاز المناعي، وبالتالي لا يتم إقصاء الخلايا المناعية التفاعلية بواسطة آليات التحمل. نشأت بعض أقدم الأدلة على المستضدات الجديدة من دراسات مستضدات رفض الورم في السرطانات التي يسببها الأشعة فوق البنفسجية وكيميائياً في الفئران. أظهرت العديد من الدراسات الحديثة أن الاستجابة للعلاجات التي تتم بوساطة المناعة مثل تلك التي تستهدف مسارات نقاط تفتيش الخلايا CTLA-4 وT PD-1 ترتبط غالباً بحمل طفرة الورم المرتفع بالإضافة إلى أعداد أكبر من المستضدات الجديدة المتوقعة. أظهرت العديد من المجموعات أيضاً أن الخلايا التائية عند المرضى الذين يستجيبون لـ CPI، نقل الخلايا بالتبني لـ TILs أو لقاحات السرطان المعتمدة على الخلايا المتغصنة DC (Dendritic cell) تستهدف المستضدات المستحدثة.

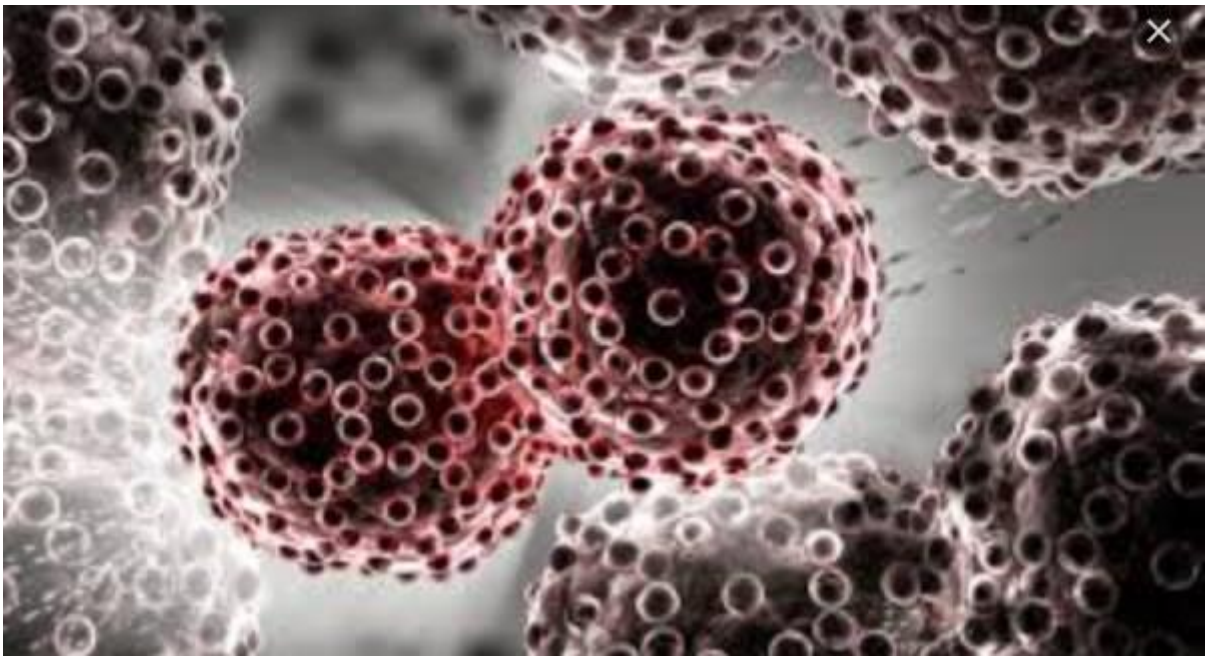
بالتالي هناك اهتمام كبير بتطوير واختبار لقاحات السرطان التي تستهدف المستضدات المستحدثة. لقد ثبت أن العديد من طفرات النقاط الساخنة التي تحدث بشكل شائع في العديد من مرضى السرطان تقوم بتشفير المستضدات المستحدثة المستمنعة، وقد وجد أن العلاج الخلايا بالتبني واللقاحات العلاجية لعدد قليل من هذه الطفرات تستحث استجابات مناعية وسريرية. على أية حال مثل طفرات السرطان فإن غالبية المستضدات المستحدثة نوعية لكل مريض وتختلف أعدادها بالاعتماد على نوع الورم. يتطلب إنتاج لقاح للسرطان ضد المستضدات المستحدثة الفردية للمريض طريقة شخصية: يتم ترتيب جينوم ورم المريض، تحديد الطفرات، والتنبؤ بالمستضدات المستحدثة عبر خوارزميات محوسبة (وربما يتم تأكيدها تجريبياً للتعبير عنها وربطها ببروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC (major histocompatibility complex))، ثم يتم بناء لقاح يعبر عن المستضدات الجديدة المتوقعة وإيتائه للمريض.

-نواقل اللقاحات

تم اختبار العديد من تركيبات اللقاح من أجل العلاج المضاد للسرطان. في كل حالة تم تصميم هذه اللقاحات لتقديم الببتيدات المرتبطة بالورم المعقدة مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) لمستقبلات مشابهة على الخلايا الليمفاوية B أو T وتحفيز تنشيطها، نضجها وانتشارها. نظراً لأن مستضدات الورم غالباً ما يتم اشتقاقها من البروتينات داخل الخلايا فإن الخلايا التائية هي المكون الأكثر إنتاجية للاستجابات المناعية المضادة للورم.

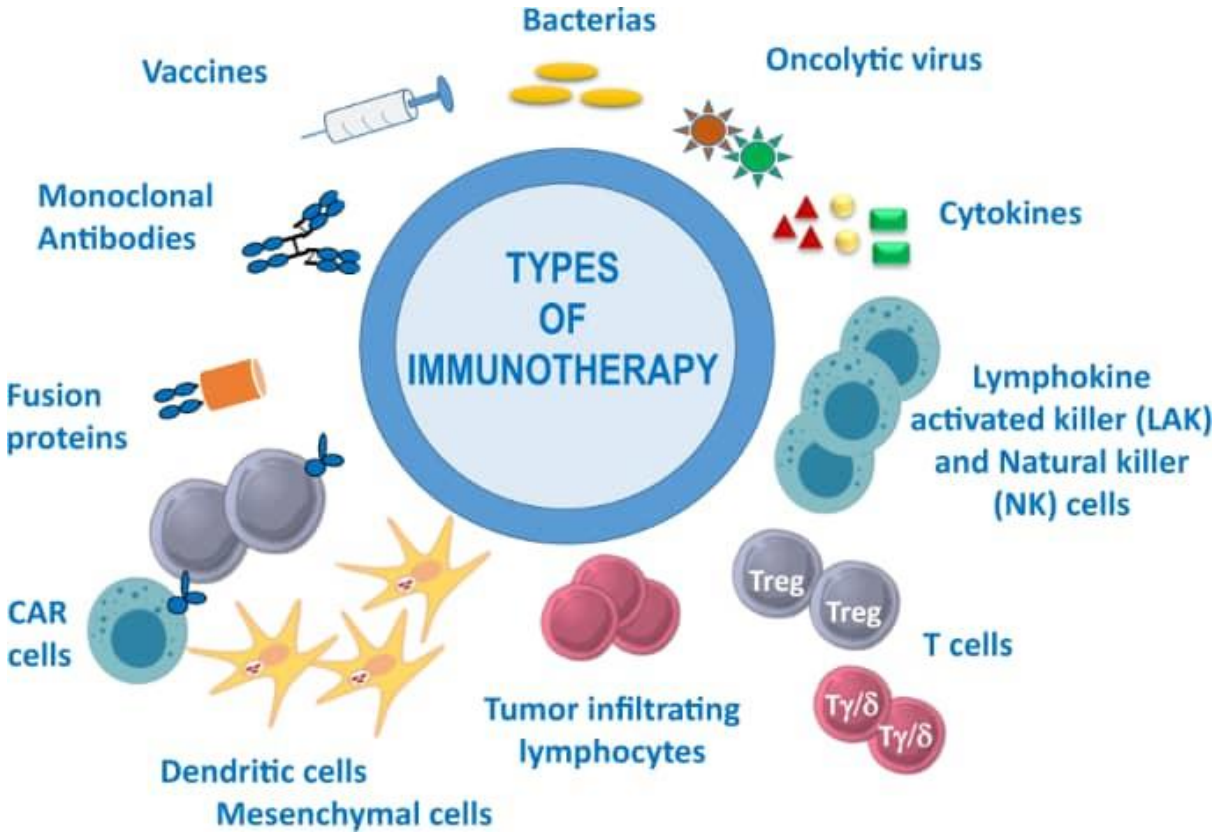
لسوء الحظ اتبعت بعض الأعمال المبكرة في تطوير لقاح علاجي للسرطان المسارات المستخدمة في اللقاحات الوقائية للعدوى الميكروبية والتي تعمل بشكل أساسي من خلال تنشيط استجابات الخلايا البائية. تم تعزيز التطورات الحديثة في تكنولوجيا لقاح السرطان العلاجي من خلال تحسين فهم تنشيط الخلايا التائية ووظائفها. بشكل عام يتم تطوير ثلاثة أنواع من منصات اللقاح لعلاج السرطان: اللقاحات الخلوية،

لقاحات ناقلات الفيروس، واللقاحات الجزيئية المكونة من الببتيدات، DNA أو RNA. لكل من هذه المنصات مزايا وعيوب وما زالت قيد التطوير.



-أنواع لقاحات السرطان:

1. اللقاحات الخلوية
2. لقاحات الببتيد
3. لقاحات النواقل الفيروسية
4. لقاحات DNA
5. لقاحات RNA



1. اللقاحات الخلوية:

تم تطوير اللقاحات التي تستخدم إما الخلايا السرطانية المقتولة أو الخلايا المقدمة للمستضد ذاتي المنشأ (autologous antigenpresenting cells) APCs المحملة بمستضدات السرطان وأنتجت بعض الفعالية في المرضى. تم اختبار كل من الخلايا السرطانية المشتقة من المريض والخلايا الخيفية المشتقة من السلالات الخلوية السرطانية، والتي يتم تشعيعها بعد ذلك لمنع المزيد من الانقسام الخلوي في التجارب قبل السريرية والسريرية. ميزة هذا النهج هي أن المستضدات المستهدفة لا تحتاج إلى تحديد مستقبلي. تتكون لقاحات GVAX من خلايا سرطانية كاملة معدلة وراثياً لإفراز السيتوكين المنبه المناعي، العامل المحرض لمستعمرة المحببات (GM–CSF) وهو سيتوكين استمناعي قوي يعزز عرض المستضد وتنشيطه وبقائه على قيد الحياة. على الرغم من أن مثل هذه اللقاحات عملت بشكل جيد في نماذج أورام الفئران مما أدى إلى استجابات مناعية وتراجع الورم، إلا أن العديد من التجارب السريرية التي تختبر لقاحات GVAX في سرطان البروستات، سرطان الجلد، سرطان البنكرياس وسرطان الرئة أظهرت فعالية محدودة على الرغم من تحفيز الاستجابات المناعية لدى المرضى. على سبيل المثال تم إنهاء دراستين من

المرحلة الثالثة لاختبار سلالة خلوية لسرطان البروستاتا الخيفي GVAX مبكراً بسبب نقص الفعالية العلاجية.

تمت دراسة لقاحات DC التي يتم فيها إما تحميل DCs الذاتية المستمدة من المريض مع مستضد الببتيد أو المنقولة بجينات المستضد على نطاق واسع. يتم استخدام أول لقاح للسرطان معتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية sipuleucel-T (Provenge) لسرطان البروستات النقيلي المقاوم للإخصاء (mCRPC). يتم إنشاء هذا اللقاح عن طريق تخصيب DC المشتقة من كل مريض عن طريق فصل خلايا الدم البيضاء وتنشيط خارج الجسم الحي ببروتين خيمري، GM-CSF مندمج في مستضد PAP.

تستخدم اللقاحات الخلوية الأخرى الكائنات الحية الدقيقة (البكتيريا أو الخميرة) لتحفيز الاستجابة المناعية أو لإيتاء مستضدات الورم. كان Coley أول من استخدم مزيجاً بكتيرياً معطلاً بالحرارة وأنتج استجابات كبيرة في مرضى السرطان ربما مدفوعةً بتفعيل إنتاج السيتوكين، والذي حفز بعد ذلك الاستجابات المناعية المضادة للأورام. تُستخدم بكتيريا Bacillus Calmette-Guérin وهي سلالة حية موهنة من Mycobacterium bovis منذ أكثر من 40 عام لعلاج سرطان المثانة in-situ، وعلى الرغم من أن آليتها الكاملة لا تزال غير واضحة إلا أنها تعمل جزئياً على تحفيز الاستجابة المناعية المضادة للأورام. تم استخدام أنواع أخرى من البكتيريا مثل Lactococcus، Listeria، Salmonella، وShigella كنواقل لقاح مضاد للعدوى ومضاد للسرطان أيضاً. على سبيل المثال يمكن للسلالات الموهنة من Listeria monocytogenes، التي تصيب وتستوعب أنواع مختلفة من الخلايا بما فيها APCs أن تنقل مستضدات الورم المشفرة بـ DNA أو RNA وتحفز مناعة قوية ضد الأورام وفعالية في النماذج قبل السريرية. أثبتت التجارب السريرية الحديثة للقاحات السرطان الموهنة القائمة على الليستريا أمان وتنشيط مناعي مقبول، ومع ذلك لا يزال يتعين رؤية فعالية ونتائج واضحة.

2. لقاحات الببتيد

تم إجراء العديد من التجارب السريرية للقاح الببتيد مع إظهار الاستجابات المناعية، لكن الفوائد السريرية المهمة كانت بعيدة المنال. غالباً ما يتم استخدام الببتيدات القصيرة القائمة على مستضد واحد فقط والتي قد لا تكون قادرة على التغلب على عدم تجانس المستضد أو فقدان تعبير المستضد داخل الورم أو تحفيز الاستجابات المناعية القوية. لا تتطلب الببتيدات القصيرة (<15 من الأحماض الأمينية) معالجة بواسطة APCs ويمكن أن ترتبط بشكل فعال بجزيئات معقد التوافق النسيجي من الفئة الأولى على سطح العديد من الخلايا ذات النواة.

بالإضافة إلى ذلك لا تنشط الببتيدات القصيرة الخلايا التائية المساعدة CD4، والتي تعد ضرورية للتنشيط الكامل للخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا (cytotoxic T lymphocytes) CTLs. تضمنت الجهود المبذولة لتحسين فعالية وجودة لقاحات الببتيد تركيبات مع الببتيدات ثنائية الميل، واندماج الببتيد إلى شادات المستقبلات الشبيهة بالتول (Toll-like receptor) TLR، إضافة مساعدة التهابية قوية، والمشاركة مع مُعدِّلات المناعة الأخرى. على سبيل المثال أثبتت روابط TLR3 الـ Poly-IC و-Poly ICLC أنها مواد مساعدة ناجحة في النماذج التجريبية عند دمجها مع لقاحات الببتيد. بالمقارنة مع

الببتيدات القصيرة فإن استخدام الببتيدات الصنعية طويلة متعددة التكافؤ SLP (synthetic long peptides)، التي تحتوي على كل من حواتم معقد التوافق النسيجي الأول والفئة الثانية، يمكن أن يؤدي إلى تحريض متوازن لكل من خلايا CD8 و CD4 T. علاوة على ذلك يتم قبط SLPs ومعالجتها بشكل تفضيلي بواسطة DC بدلاً من APCs الأخرى مما يؤدي إلى زيادة إنتاجية الخلايا التائية وتحريض استجابات خلايا الذاكرة التائية وربما يرجع الى تنشيط الخلايا التائية المساعدة CD4.

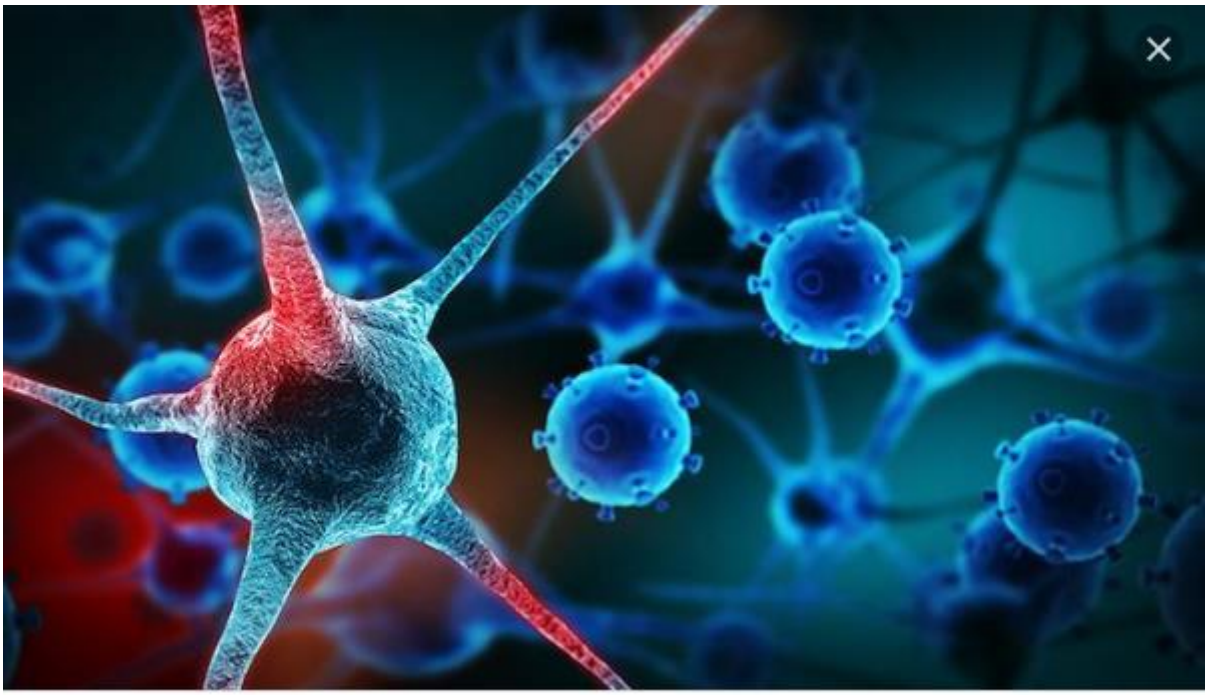
3. لقاحات النواقل الفيروسية

تم استغلال العديد من الفيروسات كمنصات لقاح للسرطان. تتمثل إحدى ميزات اللقاحات القائمة على الفيروسات في أن جهاز المناعة قد تطور للاستجابة بفعالية للفيروسات، حيث تعمل الآليات الفطرية والتكيفية معاً لإحداث استجابة قوية ودائمة.

تؤدي الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة الفيروسية إلى تنشيط مستقبلات التعرف على الأنماط PRRs (pattern recognition receptors) لتعزيز تنشيط الخلايا المُقدّمة للمستضد. تم اشتقاق نواقل اللقاح الفيروسي الأكثر شيوعاً من فيروسات الجدري، الفيروسات الغدية، الفيروسات ألفا، ويفضل النسخ الموهنة أو مضعفة الانتساخ من أجل السلامة. من عيوب النواقل الفيروسية أن الاستجابة المناعية المضادة للفيروسات تحيد الناقل، وبالتالي تحد من تكرار التطعيم. لمعالجة هذا الأمر غالباً ما تُستخدم إستراتيجية التعزيز الأولي غير المتجانسة حيث يتم إيتاء مستضد الورم مع ناقل فيروس واحد أولاً، متبوعًا بدفعة مع نفس مستضد الورم الذي يتم إيتاؤه بواسطة ناقل فيروسي مختلف أو نوع ناقل (على سبيل المثال بلاسميد DNA). يعد PROSTVAC–VF/Tricom مثال جيد على هذا النهج.

لزيادة فاعلية لقاح السرطان والتغلب على البيئة المثبطة للمناعة تم تطوير VBIR وهو نظام علاج مناعي قائم على اللقاح يجمع بين لقاح معزز أولي متغاير مع CPI. يتم إجراء التطعيم الأولي باستخدام فيروس الشمبانزي الغدي معيب النسخ (النمط المصلي ChAd68)، واستخدام فيروس غير خاص بالبشر يتحايل على المناعة الموجودة مسبقاً. ثم يتم إجراء التعزيز عن طريق إيتاء بلاسميد DNA يشفر نفس المستضدات عن طريق التثقيب الكهربائي العضلي. يتم إعطاء الحقن الموضعي تحت الجلد لـ tremelimumab وهو جسم مضاد لـ CTLA–4، وRN888 وهو جسم مضاد لـ PD–1 بشكل متزامن

مع اللقاحات لتعزيز الإعداد الأولي priming للخلايا التائية وإطالة الفعالية. يحفز VBIR توسعاً قوياً ودائماً للخلايا التائية متعددة الوظائف في الفئران والقرود، وينتج تراجع الورم في نماذج سرطان الفئران



4- لقاحات DNA

لقاحات DNA للسرطان عبارة عن جزيئات DNA مصممة هندسي تقوم بتشفير واحد أو أكثر من TAs محددة سلفا ، مع أو بدون جزيئات أخرى معدلة للمناعة.

يجب أن تمر لقاحات DNA عبر الغشاء الخلوي للـ APCs إلى السيتوبالزم وتهاجر إلى النواة لبدء النسخ حيث تنتقل mRNAs الناتجة إلى السيتوبلازم حيث يتم ترجمتها إلى TAs .

يمكن أن تتحلل هذه البروتينات بواسطة البروتيازومات وتعالج من خالل الشبكة الإندوبلازمية كمستضدات داخل خلوية، والتي يتم تقديمها على شكل ببتيدات مرتبطة بـ I MHC .

بدل من ذلك يمكن أن تتحلل البروتينات في الإدوسومات كمستضدات خارج خلوية، منتجة ببتيدات مرتبطة بـ II MHC .

يمكن لـ APCs تقديم الحواتم إلى الخاليا التائية +CD4 المساعدة أو +CD8 السامة للخاليا وكذلك للخاليا البائية.

-الوجهات النهائية للمستضدات المشفرة

هي الأعضاء الليمفاوية مثل الغدد الليمفاوية والطحال حيث يتم تنشيط الخاليا B و T المقيمة بواسطة APCs .

لانخفاض قدرت الاستمناع العامة للقاحات DNA وسوء ترجمة النتائج قبل النظر إلى التجارب السريرية فقد تم اختبار العديد من استراتيجيات التحسين المتعلقة ببنية اللقاح .

-الهيكل

يتميز DNA ببنية مزدوجة الجديلة، وجود H-'2 في deoxythymidine، deoxyribose C2'-endo حيث تستخدم هياكل البلازميد في لقاحات DNA وتحتوي لقاحات DNA على متواليات بدائية النواة للتكاثر والاختيار في البكتيريا ومتواليات حقيقية النواة من أجل TAs المشفرة تتضمن لقاحات DNA إشارة توطين نووية NLS signal localization nuclear يتم التعرف عليها من قبل مستقبلات النووي لتنقل DNA إلى النواة

-عملية التصنيع

تشمل خطوات تحضير لقاحات DNA التخمر البكتيري لتضخيم البلاسميد المؤشب، النسخ والترجمة لإنتاج TAs وعزل وتنقية البالزميد، تعداء الخلايا المستهدفة، وأخيرا الى داخل الخلية المستهدفة

-التحسين والتطوير

يجب أن تؤدي NAVs الى انتاج كاف للبروتينات المستهدفة وتعبير محسن للمستضد لتحفز جهاز المناعة

لتحقيق هذا الهدف تم اختبار العديد من التعديالت لزيادة فاعلية NAVs

في حالة لقاحات DNA يتم إجراء النسخ داخل الخاليا المضيفة، وبالتالي هناك حاجة إلى محفز مناسب لـ RNA polymerase II في upstream المستضد المستهدف.

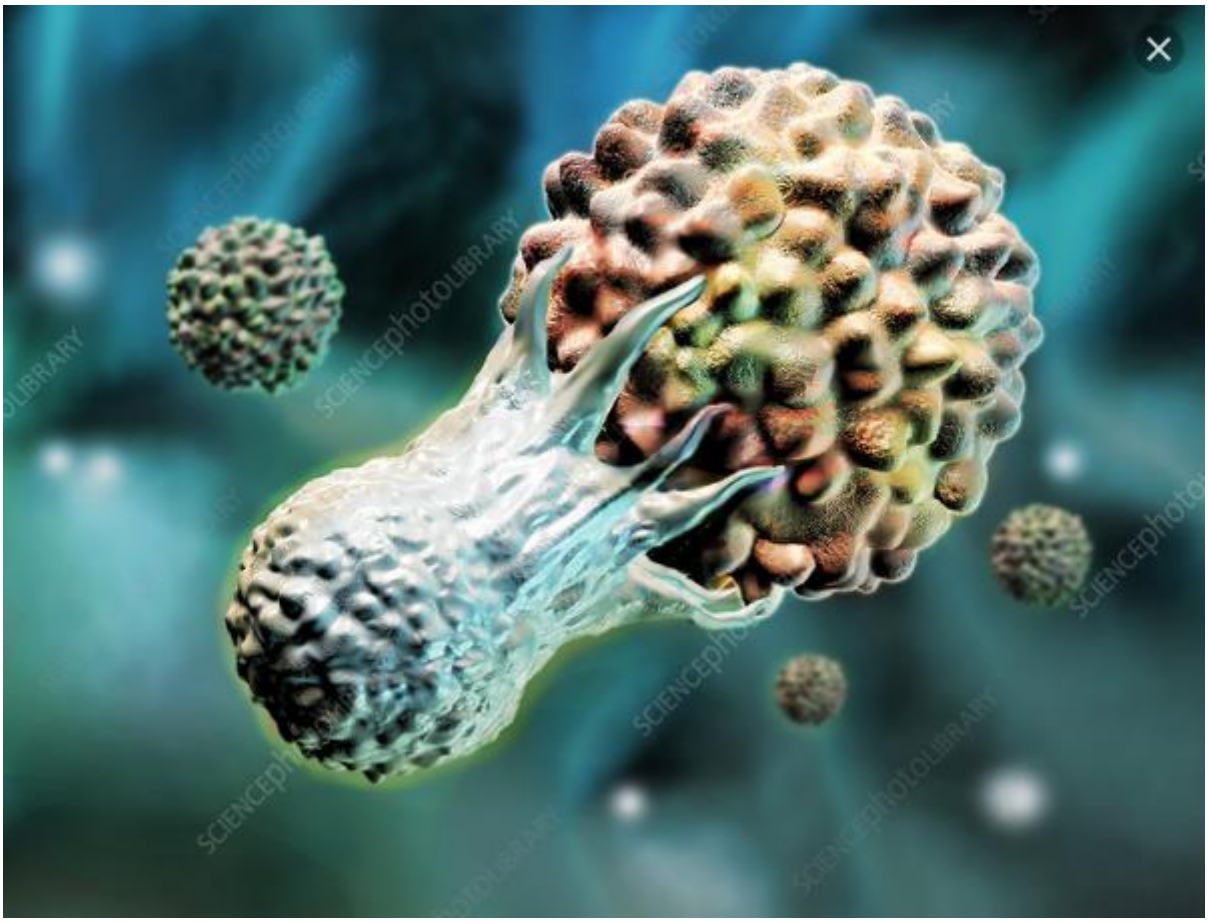
تعد المحفزات المشتقة من الفيروسات مثل محفزات SV40 أو CMV أكثر فعالية من المحفزات الداخلية.

يحتاج الهيكل الهجين للقاحات DNA إلى تحسين، لأن لقاحات DNA التي تحتوي على عدد أقل من متواليات بدائية النواة تكون اكثر فعالية، كما تم اقتراح أن تقليل بدائية prokaryoticity لقاحات DNA سيؤدي إلى نواقل أصغر وتسهيل انتقال العدوى إلى الخلايا المضيفة علاوة على ذلك فمن المكن أن يكون للقاحات DNA ذات التسلسالت البكتيرية الأقصر مثل نواقل الدائرة الصغيرة minicircle مقارنة بنواقل البلازميد تأثيرات مثبطة أو أقل على تعبير TA في الخلايا المضيفة حقيقية النواة تم استخدام إستراتيجية التعزيز الأولي غير المتجانسة كنهج لتضخيم الاستجابة المناعية ضد المستضدات المستهدفة في الغالب في حالة لقاحات DNAلأن لقاحات DNA تحفز في كثير من الأحيات المناعد ضد فيروسات التي تتكون من الDNA.

يتم في هذا الأسلوب إعطاء لقاح DNA يشتمل على محفز مناعي وTA كبرايمر، في حين يتم استخدام ناقل فيروسي مؤشب أو لقاح وحدة فرعية كمعزز.

-التجارب السريرية

في تجربة سريرية للمرحلة الأولى للسرطان عند المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي تحديدا الذي يعبر عن HER2 ،وأظهر أن لقاح DNA يسبب المناعة النوعية بـ HER2



5- لقاحات mRNA للسرطان

نظام لقاحات mRNA القائم على الجزيئات الدسمة القابلة للتأين، الأساس المنطقي للجسيمات النانوية الدسمة لتحقيق أقصى قدر من الكفاءة والاستمناع حيث تم تطوير العديد من المركبات الفيروسية وغير الفيروسية والمعتمدة على الخلايا لزيادة كفاءة إيتاء لقاحات mRNA

وتم تطبيق LNPs التي تم تصميمها في الأصل لإيتاء siRNAs، مؤخراً لإيتاء mRNA وهي موجودة كأكثر حوامل الإيتاء غير الفيروسية القابلة للترجمة السريرية

-تعريف تطبيق ال LNPs

تكون LNPs بشكل أساسي من جزيء شبيه بالأمينات الدهنية القابلة للتأين، فسفوليبيد مساعد، كوليسترول، وبولي إيتيلين غليكول مثبت بالدسم (PEG)

اولا الدهون القابلة للتأين

وهي عبارة عن هيكل ثنائي الميل مع رأس محب للماء يحتوي على واحد أو عدة أمينات قابلة للتأين، سلاسل هيدروكربونية قادرة على تعزيز التجميع الذاتي، ورابط يربط مجموعات الرأس بسلاسل الهيدروكربون.

ثانيا فسفوليبيد مساعد

تم تصميم اللبيد القابل للتأين للحصول على شحنة موجبة عن طريق برتنة الأمينات الحرة عند درجة حموضة منخفضة لغرضين رئيسيين:

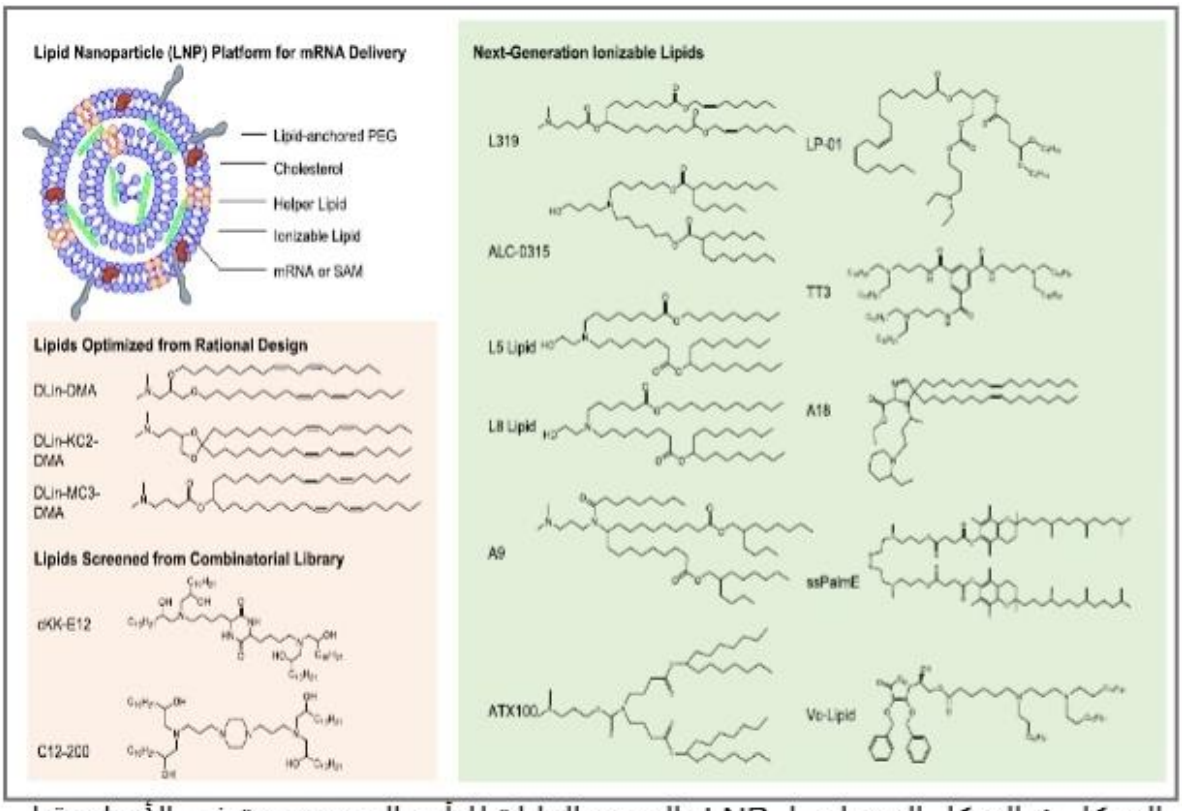
1- أثناء تحضير LNPs يمكن للدسم المشحونة موجباً تسهيل تغليف mRNA سالب الشحنة عبر التفاعل الكهروستاتيكي؛

2- في البيئة الميكروية الحمضية الداخلية عند الإيتاء داخل الخلايا لـ LNPs، يمكن أن تتفاعل اللبيدات موجبة الشحنة مع الغشاء الداخلي الأيوني، يسهل هذا اندماج الغشاء وزعزعة الثبات، مما يؤدي إلى إطلاق mRNA من كل من LNPs والجسيم الداخلي. عند درجة الحموضة الفزيولوجية يبقى اللبيد المتأين معتدلاً، مما يحسن الثباتية ويقلل من السمية الجهازية

ثالثلا الدسم القابلة للتأين

تم إدخال الفوسفوليبيد (DOPE، DSPC) والكوليسترول لتحسين ثبات الطبقة ثنائية الدسم، كما تساعد على اندماج الغشاء والهروب الإندوزومي.

تم إدراج PEG المرتبط بالدسم لتقليل التصفية المتواسطة بالبلاعم. الأهم من ذلك يساعد PEG المرتبط بالدسم على منع تراكم الجسيمات وتحسين ثبات التخزين.



الشكل ١. الهيكل التمثيلي لـ LNP والدسم القابلة للتأين المستخدمة في الأبحاث قبل السريرية والتجارب السريرية.

-مراحل التصنيع

لإيتاء لقاح السرطان يجب تصميم LNPs لحماية mRNA من التفكك بـ RNase خارج الخلية، ولإيتاء مستضدات تشفير mRNA بشكل نوعي إلى APCs، وذلك لتسهيل التقديم الفعال للمستضد بينما لا تشتمل على ترجمة mRNA.

بالإضافة إلى ذلك يجب أن تكون السواغات الدسمة المستخدمة لإيتاء mRNA قابلة للاستقلاب وتصفى بسرعة، وبالتالي تقليل السمية الجهازية المحتملة الناتجة عن المركبات والسماح بتكرار الجرعات. تلعب الدسم القابلة للتأين دور مهم في تحقيق كل هذه الأهداف.

-التعديلات والتحسينات على الmRNA

ركز التحسين الحالي للبيدات القابلة للتأين على تعديل مجموعة الرأس، سلاسل الروابط والألكيل لتعديل ثابت تفكك الحمض (pKa)، خصائص الاندماج، والسلوك الاستقلابي.

على الرغم من أن الرأس الحمضي الضعيف للبيدات القابلة للتأين يعد ميزة مهمة لنجاح LNP، إلا أنه قد يساهم أيضاً في عدم ثبات الجسيمات النانوية.

-التخزين

وفقاً للتغليف يجب تخزين لقاح كل من Pfizer/BioNTech و ModernaCOVID-19 في درجة حرارة منخفضة للغاية ويجب التخلص منها بعد أقل من يوم في درجة حرارة الغرفة.

إحدى الفرضيات لطبيعة عدم ثبات LNPs هي أن الدسم القابلة للتأين معتدلة وتشبه الزيت عند درجة حموضة التخزين (عادة معتدلة)، وبالتالي قد لا تميل إلى البقاء في السطح البيني في درجة الحرارة المحيطة.

-لقاح LNP mRNA من الصياغة إلى التصنيع

تشمل عملية الصياغة التقليدية لـ LNPs المزج المباشر، الفلم الرقيق، حقن الإيتانول والتي عادة ما تكون كثيفة العمالة وتفتقر إلى قابلية التوسع والتكرارية. في الآونة الأخيرة تم تحقيق سيطرة كبيرة على عملية الزج عندما يتم إجراؤها عن طريق مازج Tjunction، المزج الدقيق للسوائل باستخدام MHF أو SHM.

-التصنيع

باختصار تمزج أجهزة المزج الدقيق المعتمدة على الرقائق اثنين من التدفقات الصفائحية هما الطور المائي الحاوي على RNA وطور الإيتانول المحتوي على اللبيدات من خلال قناة صغيرة محصورة مزودة بخلاطات فوضوية بسرعة مضبوطة، مما يؤدي إلى الانتشار السريع والتجميع الذاتي لـ LNP- mRNA في السطح البيني. يمكن تحقيق كفاءة تمحفظ عالية (> 90٪) وتشتت متعدد منخفض عن طريق المزج السريع للتدفق الصفائحي. إن طريقة المزج السريع للتدفق الصفائحي قابلة للتطوير لإنتاج على مستوى GMP من LNPs.

-طرق حقن لقاحات mRNA للسرطان

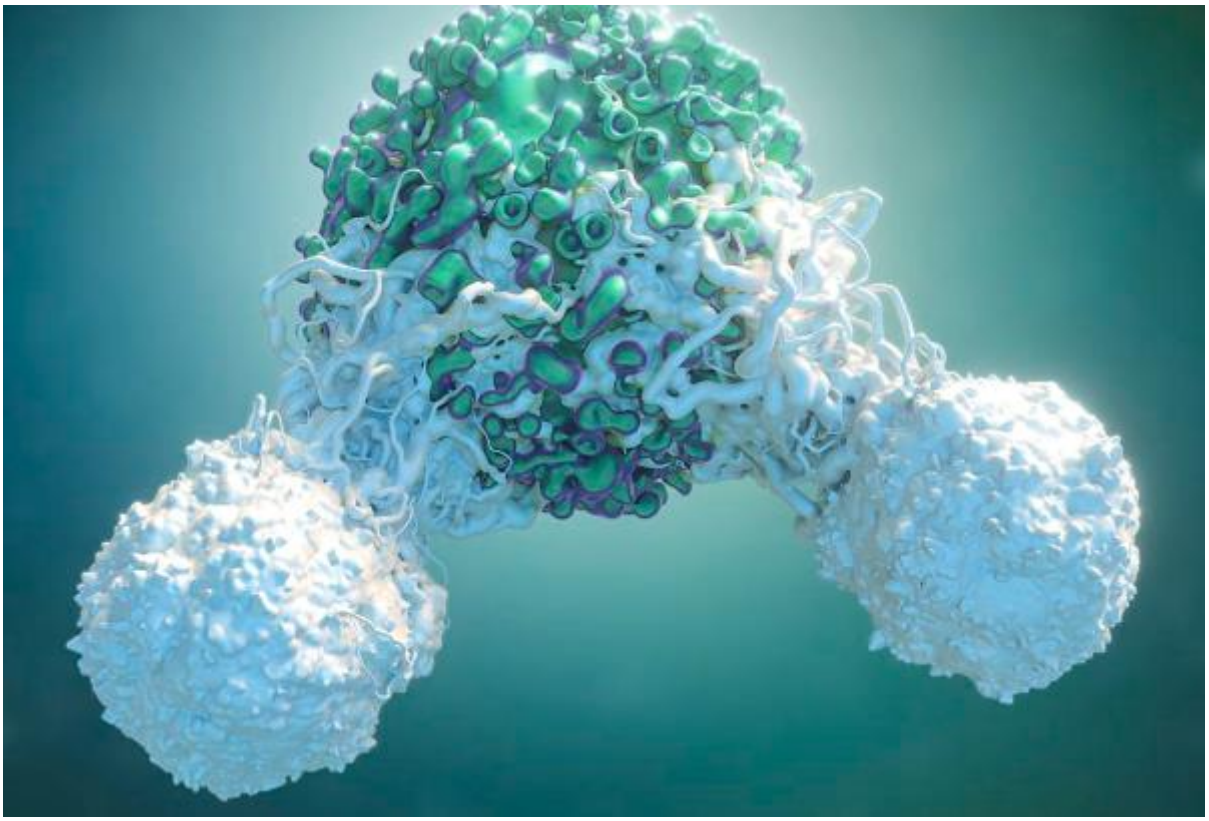
تعد طرق الحقن الموضعية كالحقن العضلي، تحت الجلد، في الأدمة طرق الحقن المستخدمة بشكل شائع للقاحات mRNA للسرطان. تشمل الأمثلة ما يلي: حقن OVA mRNA المحمل في PAMAM لعلاج سرطان الجلد في الفئران، Moderna LNPs المحسن للحقن العضلي لـ mRNA ، حقن تحت الجلد للجسيمات الشحمية DOTAP المعدلة الببتيد، حقن تحت الجلد لـ LNPs مع تراكيب لبيدية محسنة وتركيبات لبيدية للتطعيمات المضادة للأورام، حقن في الادمة لـ LPR لتعزيز المناعة المضادة للسرطان في نماذج الفئران المتعددة حيث يعد الطريق تحت الجلد والطريق العضلي الطريقين الرئيسيين للتطعيم ضد السرطان في التجارب السريرية نظراً لطبيعتها الأقل بضعاً؛ على أية حال فقد تمت دراسة الطرق الأخرى للحقن كالحقن الأنفي وداخل العقد على نطاق واسع لإعطاء لقاح mRNA.

-لمحة سريرية عن لقاحات mRNA للسرطان

كان إدخال mRNA إلى DC من أجل النقل بالتبني أول لقاح علاجي للسرطان يعتمد على mRNA يدخل التجارب السريرية

حيث على الرغم من أن علاجات لقاح mRNA المعتمدة على DC لا تزال تمثل غالبية لقاحات سرطان mRNA في التجارب السريرية، إلا أن العلاجات المناعية المعتمدة على IVT mRNA والتي يتم إيتاؤها بواسطة نواقل غير فيروسية تم استكشافها على نطاق واسع مؤخراً كنتيجة للنتائج الواعدة المضادة للأورام التي تم جمعها من الدراسات قبل السريرية مع CureVac، شركة BioNTech و Moderna كشركة رائدة في الحملة. مجموعة من العلاجات المناعية المعتمدة على IVT mRNA تم فحصها في التجارب السريرية هي mRNAs التي ترمز المنشطات المناعية، والتي يتم حقنها داخل الورم أو داخل العقد لتعديل البيئة المكروية للورم.

لا تعتبر هذه المنشطات المناعية لقاحات سرطانية ولكن عادة ما يتم إعطاؤها بشكل مشترك مع لقاحات السرطان أو عوامل العلاج المناعي الأخرى (مثل محولات حجب نقاط التفتيش) وتعمل كمواد مساعدة لزيادة الاستجابة الخلطية والخلوية.



-الخلاصة ووجهات النظر المستقبلية

مع الموافقة الأخيرة على لقاحين من mRNA LNP للوقاية من COVID-19 تشهد لقاحات mRNA انفجار كبير في الأبحاث قبل السريرية والسريرية في كل من مجالات السرطان والأمراض المعدية. تكمن تحديات تطوير لقاحات السرطان مقابل لقاحات الأمراض المعدية في:

أولاً معظم لقاحات الأمراض المعدية وقائية في حين أن لقاحات السرطان علاجية. حالات لقاحات السرطان الوقائية نادرة مع وجود لقاحين فقط وافقت عليهما إدارة الغذاء والدواء الأمريكية ويتم تطبيق هذين اللقاحين للوقاية من الأورام الخبيثة التي يسببها الفيروس (فيروس الورم الحليمي البشري وفيروس التهاب الكبد الوبائي). على الرغم من أن اللقاحات الوقائية المضادة للسرطان لا تزال قيد التحقيق قبل السريري فإن الترجمة السريرية محدودة بسبب صعوبات تنبؤات المستضدات والاستمناع دون الأمثل. ثانياً معظم المستضدات للأمراض المعدية (البكتيرية أو الفيروسية) هي أشكال خارجية يتم تقديمها عادةً بواسطة جزيء MHCII. تحفز اللقاحات التي تستهدف هذه المستضدات الخارجية استجابة خلطية متواسطة بالأجسام المضادة. في بعض الحالات تكون الاستجابة المناعية متواسطة الخلايا التائية CD4+ مشمولة ومطلوبة جزئياً بينما تلعب الخلايا التائية السامة للخلايا CD8+ دور مهم في إزالة الخلايا الخبيثة ذات الطفرات الجسدية. وبالتالي فإن اللقاح العلاجي المضاد للسرطان لا يحتاج فقط إلى تعزيز الاستجابة الخلطية واستجابة خلايا CD4 + T فحسب، بل يحتاج أيضاً إلى تنشيط استجابات خلايا CD + 8 T المتوسطة بـ MHCI، مما يزيد من صعوبات التعزيز الفعال لمناعة قوية ضد الأورام.

-ملاحظات ختامية

يجب إجراء دراسات أكثر شمولا تركز على الجوانب الجزيئية والخلوية لترجمة نجاحات الأبحاث قبل السريرية لـ NAVs إلى تجارب سريرية من شأنها توفير عالج فعال على سبيل المثال سيكون من الضروري استخدام استهداف الجزيئات الصغيرة لسلسلة الإشارات الالتهابية خاصة في حالة لقاحات mRNA ،)واختيار أفضل للمضادات الحيوية المناعية، تحسين أنظمة إليتاء، واختيار العالجات المركبة المناسبة لضمان نجاح NAVs المضاد للسرطان في المستقبل القريب .

المراجع-

1. Chakraborty, C. et al. (2018) The novel strategies for next-generation cance treatment: miRNA combined with chemotherapeutic agents for the treatment of cancer. Oncotarget 9, 10164–10174
2. Sathyanarayanan, V. and Neelapu, S.S. (2015) Cancer immunotherapy: strategies for personalization and combinatorial approaches. Mol. Oncol. 9, 2043–2053
3. Ventola, C.L. (2017) Cancer immunotherapy, part 1: current strategies and agents P. T. 42, 375–383
4. Guo, C. et al. (2013) Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. Adv Cancer Res. 119, 421–475

5. improvements to clinical trials. J. Control. Release 316, 116–137
6. Lopes, A. et al. (2019) Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinica developments and future perspectives. J. Exp. Clin. Cancer Res. 38, 146
7. McNamara, M.A. et al. (2015) RNA-based vaccines in cancer immunotherapy. J Immunol. Res. 2015, 794528
8. Tagliamonte, M. et al. (2014) Antigen-specific vaccines for cancer treatment. Hum Vaccines Immunother. 10, 3332–3346
9. Thomas, R. et al. (2018) NY-ESO-1 based immunotherapy of cancer: curren perspectives. Front. Immunol. 9, 947
10. Wagner, S. et al. (2018) Colorectal cancer vaccines: tumor-associated antigens vs neoantigens. World J. Gastroenterol. 24, 5418–5432
11. Zhang, H. et al. (2018) Enhanced gene transfection efficiency by low-dose 25 kDa ,polyethylenimine by the assistance of 1.8 kDa polyethylenimine. Drug Deliv. 25 1745–1740
12. Terbuch, A. and Lopez, J. (2018) Next generation cancer vaccines–make it persona Vaccines 6, 52
13. Santos, P.M. and Butterfield, L.H. (2018) Dendritic cell-based cancer vaccines. J Immunol. 200, 443–449
14. Broderick, K.E. and Humeau, L.M. (2015) Electroporation-enhanced delivery of nucleic acid vaccines. Expert Rev. Vaccines 14, 195–204
15. Pardi, N. et al. (2018) mRNA vaccines—a new era in vaccinology. Nat. Rev. Drug

Discov. 17, 261–279

16. Jorritsma, S.H.T. and Wijesundara, D.K. et al. (2016) Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines. Vaccine 34, 5488–5494

17. Mokhtarzadeh, A. et al. (2016) P53–Derived peptides conjugation to PEI: an approach to producing versatile and highly efficient targeted gene delivery carriers into cancer cells. Expert Opin. Drug Deliv. 13, 477–491

18. Soltani, F. et al. (2015) Synthetic and biological vesicular nano–carriers designed for gene delivery. Curr. Pharm. Des. 21, 6214–6235

19. Grunwitz, C. and Kranz, L.M. (2017) mRNA cancer vaccines—messages that prevail Curr. Top. Microbiol. Immunol. 405, 145–164